Sous la direction de
Christine Katlama • Jade Ghosn
Gilles Wandeler

VIH
Hépatites virales
Santé sexuelle

AFRAVIH

VIH
Hépatites virales
Santé sexuelle

Sous la direction de
Christine Katlama • Jade Ghosn • Gilles Wandeler

AFRAVIH
ALLIANCE FRANCOPHONE DES ACTEURS DE SANTÉ
CONTRE LE VIH ET LES INFECTIONS VIRALES CHRONIQUES

EDP Sciences
17, avenue du Hoggar
PA de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France
Tél. : 01 69 18 75 75
www.edpsciences.org

© EDP Sciences, 2020
ISBN : 978-2- 7598- 2403-8

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Sommaire

Préface XI
Avant-propos XIII
Remerciements XV
Les auteurs XVII

INFECTION VIH

Épidémiologie de l'infection VIH

Coordination : Dominique Costagliola, François Dabis

Épidémiologie descriptive du VIH dans les pays francophones D.K. Ekouevi 3
Indicateurs épidémiologiques, objectifs et défis pour mettre fin à l'épidémie du VIH V. Supervie 11
Espérance de vie et VIH G. Wandeler 19
Risque de comorbidités L. Wittkop, F. Bonnet 25
Place des cohortes dans la connaissance de l'infection VIH S. Grabar 30

Virologie et immunologie du VIH

Coordination : Constance Delaugerre, Jean-Pierre Routy

Aspects virologiques fondamentaux L. Morand-Joubert, M.L. Chaix, V. Calvez 38
VIH-2 C. Charpentier, S. Matheron 51
Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection VIH G. Carcelain, P. Delobel 59
Immunité digestive et microbiote intestinal au cours de l'infection VIH : quand le silence des organes est trompeur J.P. Routy 71
Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge C. Delaugerre, C. Touré Kane, M.L. Chaix 78
Résistance du VIH aux antirétroviraux A.G. Marcelin, S. Yerly, D. Descamps 91
Patients contrôleurs virologiques O. Lambotte, V. Avettand-Fenoël, L. Hocqueloux 105
Réservoirs et rémission du VIH N. Chomont, A. Sáez-Cirión 116

Manifestations cliniques de l'infection VIH et du sida

Coordination : Olivier Bouchaud, Matthias Cavassini

La primo-infection C. Rouzioux, A. Chéret 130
Atteintes pulmonaires H. Cordel, O. Bouchaud 140

Atteintes neurologiques B. Viala, V. Dunet, R. Du Pasquier, M. Cavassini 159
Atteintes du tube digestif J.L. Meynard, J. Pacanowski 175
Atteintes proctologiques I. Etienney 183
Atteintes cutanées et muqueuses G. Monsel, É. Caumes 189
Manifestations oculaires V. Pourcher, B. Bodaghi 205
Atteintes hématologiques É. Oksenhendler, L. Galicier 216
Atteintes rénales C. Isnard Bagnis 232
Tuberculose et autres infections à mycobactéries L. Fortès, P. Tattevin 243
Maladie de Kaposi G. Monsel, V. Pourcher 257
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) A. Bourgarit 267

Prise en charge thérapeutique de l'infection VIH

Coordination : Alexandra Calmy, Christine Katlama, Jacques Reynes

Les agents antirétroviraux

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse R. Palich, L. Morand-Joubert, G. Peytavin 272
Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse C. Charpentier, F. Raffi, G. Peytavin 286
Les inhibiteurs de la protéase C. Katlama, S. Lambert-Niclot, G. Peytavin 299
Les inhibiteurs de l'intégrase C. Charpentier, G. Peytavin, L. Cuzin 308
Les inhibiteurs d'entrée J. Reynes, J. Izopet, G. Peytavin 319
Anticorps monoclonaux anti-VIH A. Calmy, F. Barin 327
Molécules antirétrovirales en développement J. Reynes, A. Calmy 333

Pharmacologie des antirétroviraux au service des stratégies antirétrovirales

Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux C. Solas, G. Peytavin 339
Interactions médicamenteuses C. Marzolini 345

Les stratégies antirétrovirales

Initiation du traitement antirétroviral A. Calmy, R. Moh 354
Mise à jour des recommandations de l'OMS pour le traitement antirétroviral – Juillet 2019 M. Doherty, F. Renaud 368
Gestion de l'échec thérapeutique C. Katlama, C. Kouanfack, A.I. Maiga 375
Stratégies d'allègement thérapeutique P. De Truchis, C. Katlama 388
Gestion du traitement antirétroviral chez le patient âgé C. Allavena 401
Gestion du traitement antirétroviral et greffe d'organe M.A. Valantin, G. Peytavin 406
Gestion du traitement antirétroviral et cancer R. Palich, C. Solas, A. Makinson 413

Vaccinations et voyages

O. Launay, S. Abgrall 421

Conception, grossesse, parentalité

Coordination : Roland Tubiana, Patricia Fassinou Ekouevi, Laurent Mandelbrot

Transmission du VIH de la mère à l'enfant : situation du problème dans le monde G. Breton 432
Transmission du VIH de la mère à l'enfant : moments, mécanismes et facteurs favorisants M. Tejiokem 436
Désir d'enfant et VIH : modalités de conception et prise en charge suivant les situations des couples S. Epelboin, R. Tubiana 440
Prise en charge de la grossesse chez une femme vivant avec le VIH L. Mandelbrot, J. Sibiude 451
Allaitement maternel et VIH P. Van de Perre 467
Suivi des enfants exposés au VIH et non infectés P. Frange 475
Prise en charge du *post-partum* E. Pannier 480

L'infection VIH chez l'enfant

Coordination : Pierre Frange, Anne Esther Njom Nlend

Épidémiologie A. Diack, V. Leroy 487
Profil évolutif de l'infection VIH de l'enfant A.E. Njom Nlend 491
Manifestations cliniques P. Frange 497
Diagnostic A.I. Maiga, J. Fokam 504
Prise en charge thérapeutique de l'enfant infecté par le VIH A. Faye 511
Suivi de l'enfant infecté par le VIH : aspects pratiques C.I. Penda 527
Aspects psychologiques et accompagnement de l'enfant et de l'adolescent C. Dollfus 533
Les défis à relever en pédiatrie S. Blanche, M. Sylla 538

Comorbidités au cours de l'infection VIH

Coordination : Stéphane De Wit, Fabrice Bonnet

Dyslipidémies F. Bonnet, J. Capeau 542
Diabète C. Vigouroux, S. De Wit 549
Syndrome métabolique S. De Wit, C. Vigouroux 554
Stéatose et stéato-hépatite S. De Wit, F. Bonnet 558
Lipodystrophies M. Hessamfar 562
Atteintes osseuses et articulaires C. Cazanave, N. Mehsen-Cetre 570
Atteintes cardiovasculaires F. Boccara, P. E. Tarr 578
Vieillissement J. Capeau, F. Bonnet 591
Troubles neurocognitifs E. Bartholomé 596
Aspects psychiatriques et prise en charge F. Linard, T. Jacquemin 606

Cancers

Épidémiologie des cancers au cours de l'infection VIH A. Makinson, I. Poizot-Martin 617
Approche thérapeutique J.P. Spano, I. Poizot-Martin 626

L'immunothérapie du cancer par inhibiteurs d'*immune checkpoints* : application au VIH B. Autran 630
Papillomavirus (HPV) et cancers D. Konopnicki, A. Tanon 634

Aspects psychosociaux de la vie avec le VIH

Coordination : Bruno Spire, Françoise Linard

Du partage du statut sérologique au vécu du stigmate M. Préau 644
Vivre avec le VIH, immigré, africain en France : l'enquête Parcours A. Desgrées du Loû, A. Gosselin, J. Pannetier 652
Fin du sida au Nord, 4e épidémie au Sud ? Acquis et défis en Afrique de l'Ouest B. Taverne, M. Ahouanto-Chaspoul, S. Carillon, A. Desclaux 661
Évolution de la relation soignant-soigné à l'heure de l'e-médecine C. Jacomet, F. Linard 670

Prévention du VIH

Coordination : Joseph Larmarange, Jade Ghosn

Prévention du VIH – Introduction J. Larmarange 683

Prévention sexuelle

Stratégies comportementales et prévention mécanique G. Pialoux 687
La circoncision B. Auvert 692
Prophylaxie post-exposition J. Ghosn, P. Gantner 697
Le traitement antirétroviral comme moyen de prévention (TasP) J. Larmarange 702
Du TPE à la PrEP : l'approche globale en santé pour éradiquer le VIH R. Thomas, A. Vassal 712
Prophylaxie préexposition (PrEP) P. Gantner, C. Laurent, J. Larmarange, J. Ghosn 715
Dispositifs locaux de prévention du VIH pour les femmes G. Pialoux 727

Prévention et prise en charge des addictions aux drogues

Introduction à la prise en charge des addictions J.M. Delile 730
Prise en charge des addictions au Sud V. M.P. Cisse Diallo, M. Seydi, L. Michel 734
Prise en charge des addictions au Nord J.M. Delile 743

Vaccin préventif

J.D. Lelièvre 750

Prévention du VIH et soins

Soignants et risque de transmission virale en milieu de soins É. Rouveix 759
Sécurité transfusionnelle et infection par le VIH G. Brücker, S. Laperche 765

Spécificités de l'épidémie VIH au Sud

Coordination : Didier K. Ekouevi, Éric Delaporte, Gilles Brücker

Spécificités de la prise en charge du VIH dans les pays du Sud D.K. Ekouevi, É. Delaporte 773
L'épidémie VIH dans la région Afrique du Nord – Moyen-Orient M. Karkouri, M. Chakroun 782
Situation épidémiologique du VIH en Afrique subsaharienne N'D. Fatou Ngom, D.K. Ekouevi 790
Infection VIH dans la région caraïbe A. Cabié 800
Spécificités de la prise en charge de l'infection VIH en Asie L. Ferradini, O. Ségéral 808

VIH et santé mondiale

Coordination : Gilles Brücker

G. Brücker, S. Tchiombiano, M. Bourrelly, Y. Yazdanpanah 821

Hépatites virales

Épidémiologie et prévention vaccinale de l'hépatite B

Coordination : Antoine Jaquet

Hépatite B : données chiffrées A. Jaquet 843
Modes de transmission Y. Shimakawa 846
Vaccination F. Marcellin 851

Aspects immunologiques et virologiques de l'hépatite B

Coordination : Richard Njouom

Aspects virologiques fondamentaux du VHB P. Pineau, R. Njouom 857
Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection par le VHB F. Villeret, F. Zoulim 862
Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge de l'infection par le VHB S. Chevaliez, R. Njouom 870
Résolution de l'infection par le VHB O. Bahri, P. Pineau 879

Infection par le VHB : manifestations hépatiques et extra-hépatiques

Coordination : Victor de Lédinghen

F. Fall, V. de Lédinghen 883

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite B

Coordination : Stanislas Pol, Papa Saliou Mbaye

Traitement et suivi de l'infection par le VHB A. Ramírez Mena, G. Wandeler 901
Hépatite chronique B : situation thérapeutique dans les pays du Sud F. Fall, P. Saliou Mbaye 916
Traitement de l'infection virale B : questions en suspens S. Pol, C. Hollande, L. Parlati 921

Prévention de la transmission périnatale du VHB

Coordination : Gilles Wandeler

Épidémiologie de la transmission du VHB de la mère à l'enfant et dans la petite enfance M. Amorissani-Folquet, G. Wandeler 933
Méthodes de prévention de la transmission périnatale du VHB G. Jourdain 937
Barrières à l'implémentation des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant du VHB et apport de l'intégration des soins VIH et VHB M. Amorissani-Folquet, V. Leroy 946

Hépatite delta

Coordination : Anders Boyd

Épidémiologie A. Boyd 953
Caractéristiques virologiques du VHD S. Brichler 956
Histoire naturelle et manifestations cliniques C. Béguelin 961
Traitement et suivi C. Béguelin 965

Épidémiologie et prévention de l'hépatite C

Coordination : Linda Wittkop

Épidémiologie de l'hépatite C, données chiffrées C. Brouard 971
Modes de transmission et populations clés C. Scheidegger 975
Stratégies de dépistage du VHC G. Wandeler 979
Stratégies de prévention L. Wittkop 984

Aspects immunologiques et virologiques de l'hépatite C

Coordination : Slim Fourati

Aspects virologiques fondamentaux S. Fourati, J.M. Pawlotsky 990
Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection VHC É. Meurs 997
Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge de l'infection par le VHC L. Duchesne, S. Chevaliez 1003

Manifestations cliniques de l'infection par le VHC

Coordination : Koffi Alain Attia

Manifestations hépatiques de l'infection par le VHC R. Sombié 1013
Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C E. Bernasconi 1019

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

Coordination : Marc Bourlière, Andri Rauch

Prise en charge thérapeutique : les molécules V. Pineau, L. Piroth 1025
Suivi thérapeutique K. Lacombe 1038
Prise en charge des personnes co-infectées VIH-VHC E. Colin-Benoit, A. Rauch 1043
Populations difficiles à traiter : personnes en insuffisance rénale, co-infectées VHB-VHC, atteintes de cirrhose ou en échec de traitement AAD M. Bourlière, O. Pietri 1055

Et après la guérison de l'hépatite C ?

Coordination : Marina B. Klein

La réinfection par le VHC P. Ingiliz 1062
Risque et dépistage du carcinome hépatocellulaire après guérison de l'hépatite chronique C V. Mallet, P. Sogni 1067
Complications métaboliques et cardiovasculaires G. Sebastiani, M.B. Klein 1072

Décompensation cirrhotique et transplantation hépatique

Coordination : Koffi Alain Attia

K.A. Attia 1078

Vers l'élimination des hépatites B et C

Coordination : K. Lacombe, Gilles Wandeler

Vers l'élimination de l'hépatite B M. Lemoine, S. Nayagam 1087
Hépatite C : le prix des médicaments compromet l'élimination mondiale de la maladie G. Diap, P. Boulet, I. Andrieux-Meyer, F. Bompart 1095

SANTÉ SEXUELLE

Coordination : Éric Billaud, Fatiha Razik, Mehdi Karkouri

Les politiques de santé sexuelle É. Billaud 1103
Infections sexuellement transmissibles C. Cazanave 1108
Contraception et VIH C. Favier 1138
Populations clés et discriminations F. Razik, M. Karkouri 1157
Les mutilations sexuelles féminines M. Prioux, I. Audigé, C. Tantet 1166

Index 1181

Préface

Parce qu'il n'existait plus de livre en langue française dédié aux acteurs de la prise en charge du VIH.
Parce que, à côté du VIH, nos champs d'action se sont étendus à la prise en charge des hépatites virales et autres comorbidités.
Parce que la santé sexuelle est une thématique majeure de notre quotidien.
Parce que les connaissances évoluent et doivent être partagées entre tous les acteurs.

L'**AFRAVIH** – Alliance francophone des acteurs de santé contre le VIH et les infections virales chroniques – a décidé de bâtir cet ouvrage, à la mesure des ambitions de la communauté scientifique, soignante, associative qu'elle rassemble : celle de partager, celle de rendre les connaissances facilement disponibles à tous ceux qui luttent, au Nord comme au Sud, pour l'accès à des soins de qualité pour tous.

Notre ambition, c'est à la fois un livre traditionnel en version papier mais aussi un livre moderne, en version numérique, sans restriction d'accès et gratuit.

Grâce à vous – les coordonnateurs, les auteurs, les partenaires, notre éditrice scientifique, notre éditeur – nous aurons réussi à bâtir en un peu moins d'un an cet ouvrage ambitieux.
Bien sûr, certains le trouveront trop long, trop court, pas assez ou trop détaillé. Mais il est là… notre ouvrage « **VIH – Hépatites – Santé sexuelle** ».
Que chacun d'entre vous s'en empare et le fasse vivre pour que ces connaissances partagées permettent de relever l'immense défi d'un monde sans sida, sans hépatites…

Pr Christine Katlama

Dr Jade Ghosn

Pr Gilles Wandeler

Avant-propos

Cet ouvrage fait le point des connaissances, des stratégies et des programmes d'actions à conduire dans trois domaines clés de la santé publique, trois défis de dimension mondiale qui concernent l'ensemble des populations et dont l'intrication pose des questions de santé globale : la lutte contre le VIH et contre les hépatites, avec la prise en compte de la santé sexuelle comme élément déterminant de la santé.

Infection VIH

Bientôt, plus de 40 millions de personnes à travers le monde vivront avec le VIH. Peu de maladies auront, comme le VIH/sida, défrayé autant la chronique médiatique, mobilisé l'opinion publique et modifié les pratiques, les patients s'impliquant notamment au sein d'associations très engagées, avec les chercheurs et les pouvoirs publics, afin d'accélérer la recherche pour parvenir rapidement à des traitements. Malgré des améliorations incontestables des stratégies de prise en charge et de prévention, la pandémie perdure, aggravée par les inégalités économiques et des intolérances sociales et culturelles, source de discriminations. Si rien ne nous permet de croire que la propagation du VIH/sida sera enrayée dans un avenir proche, tous les spécialistes sont désormais unanimes : il est possible d'agir sur l'infection et modifier la trajectoire de la pandémie. Pour cela, de nombreux efforts restent à faire : encourager la prévention et promouvoir le dépistage, renforcer le diagnostic précoce, favoriser l'accès aux traitements antiviraux dans tous les pays et lutter contre toutes les formes de discriminations.

Hépatites virales

Éradiquer les hépatites B et C d'ici à 2030, tel est l'objectif de santé publique proclamé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2016. Car l'hépatite C, infection silencieuse responsable de cirrhose et de cancers du foie, est aujourd'hui la seule maladie virale chronique à pouvoir être guérie grâce aux avancées thérapeutiques de ces dix dernières années. Quant à l'hépatite B, l'existence d'un vaccin efficace confère à 98 % des personnes vaccinées une protection qui dure au moins 10 ans, et qui prévient la survenue de graves complications. Des traitements antiviraux ont également été développés. Pourtant, pour la majorité des 325 millions de personnes infectées par le virus de l'hépatite B et/ou C, l'accès au dépistage et au traitement reste encore

hors de portée. L'atteinte de l'objectif ambitieux fixé par l'OMS nécessite donc une amélioration drastique de l'accès aux moyens de prévention, de dépistage et de traitement. La réussite ne sera possible qu'avec une mobilisation forte et constante de tous les acteurs impliqués dans ce combat, et avec l'engagement des décideurs politiques.

Santé sexuelle

Plus de quinze ans après la reconnaissance par l'OMS de la santé sexuelle comme partie intégrante de la santé, le décalage entre définition et réalité reste saisissant. Trop peu de patients et de médecins abordent en consultation des questions relatives à la sexualité, et bien des personnes se sentent mal à l'aise lorsqu'un professionnel de santé les interroge sur leur vie sexuelle. Pourtant, beaucoup de progrès ont été réalisés, depuis la contraception orale jusqu'à la PrEP, qui permettent de vivre « en santé » une vie sexuelle choisie.
Parce que la sexualité appartient à notre quotidien, qu'elle contribue à notre bien-être, elle doit pouvoir être abordée librement, sans tabous et sans crainte auprès des professionnels de santé, pour rester en « bonne » santé sexuelle. La formation des acteurs de santé est essentielle pour sortir de ces silences qui pèsent tant.

Remerciements

Ce livre doit énormément à :
- Judith Benrekassa, éditrice scientifique
- Gilles Brücker et Jean-Jacques Gattegno, administrateurs avisés de l'AFRAVIH
- Fiona McBrearty, coordinatrice de l'AFRAVIH

Ce livre n'aurait pu se faire sans :
- tous les auteurs qui ont avec beaucoup de générosité partagé leurs expertises
- nos partenaires institutionnels, industriels, associatifs* qui nous ont fait confiance :

abbvie GILEAD janssen HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Organisation mondiale de la Santé SFLS Société Française de Lutte contre le Sida spilf Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ViiV Healthcare

* Logos classés par ordre alphabétique

Les auteurs

Pr Abgrall Sophie AP-HP, Hôpital Antoine-Béclère, Service de médecine interne, INSERM U1018, CESP, Université Paris-Sud, Paris, France

Dr Ahouanto-Chaspoul Marie AP-HP. Nord – Université de Paris (SMIT CeGIDD Bichat Claude Bernard), Paris, France

Dr Allavena Clotilde CHU Hôtel-Dieu, Département d'infectiologie, Nantes, France

Pr Amorissani-Folquet Amah Madeleine UFR/SMA Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Andrieux-Meyer Isabelle VIH/VHC – Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Genève, Suisse

Pr Attia Alain Koffi CHU de Yopougon, Hépato-gastro-entérologie, UFR SM Abidjan, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Audigé Isabelle Centre hospitalier, Argenteuil, France

Pr Autran Brigitte AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI-Paris), INSERM U1135, Sorbonne Université Paris, France

Pr Auvert Bertran Université Versailles – Saint-Quentin-en-Yvelines, France

Dr Avettand-Fenoël Véronique AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire de microbiologie clinique, INSERM, U1016, Institut Cochin, CNRS, UMR 8104, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Bahri Olfa Hôpital Aziza Othmana, Laboratoire de microbiologie et de virologie, Université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Pr Barin Francis CHU Bretonneau, Centre National de Référence du VIH, INSERM U1259, Université de Tours, France

Dr Bartholomé Emmanuel Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, Département des maladies infectieuses, Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique

Dr Béguelin Charles Hôpital universitaire de Berne, Département des maladies infectieuses, Université de Berne, Suisse

Pr Bernasconi Enos Hôpital régional de Lugano, Division des maladies infectieuses, Suisse

Dr Billaud Éric CHU Hôtel-Dieu, Département des maladies infectieuses, COREVIH Pays de la Loire, Nantes, France

Pr Blanche Stéphane AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Unité d'hématologie, d'immunologie et de rhumatologie pédiatriques, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Boccara Franck AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service de cardiologie, Sorbonne Université, INSERM, UMR_S 938, Paris, France

Pr Bodaghi Bahram AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département d'ophtalmologie, IHU FOReSIGHT, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Bompart François VIH/VHC – Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Genève, Suisse

Pr Bonnet Fabrice CHU de Bordeaux, Service de médecine interne et maladies infectieuses, Université de Bordeaux, ISPED, INSERM U1219 , Bordeaux, France

Pr Bouchaud Olivier AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bobigny, Université Paris 13, Bobigny, France

M^me^ Boulet Pascale Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Genève, Suisse

Pr Bourgarit Anne AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Service de médecine interne, CIMI INSERM U1135, Université Paris 13, Bondy, France

Dr Bourlière Marc Hôpital Saint-Joseph, Département d'hépato-gastroentérologie, Marseille, France

Dr Bourrelly Michel INSERM, IRD, SESSTIM, ORS PACA, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Mr Boyd Anders Service de santé publique d'Amsterdam, Département des maladies infectieuses, Amsterdam, Pays-Bas

Dr Breton Guillaume AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de médecine interne, SOLTHIS, Paris, France

Dr Brichler Ségolène Hôpital Avicenne, Service de microbiologie clinique, Centre National de Référence des virus des hépatites B, C et Delta, Université Paris 13, INSERM U955, Bobigny, France

Mme Brouard Cécile Santé publique France, Direction des maladies infectieuses, Saint-Maurice, France

Pr Brücker Gilles AP-HP, Délégation aux relations internationales (DRI), Paris, France

Pr Cabié André CHU de Martinique, Service des maladies infectieuses et tropicales, INSERM CIC 1424, Université des Antilles EA 7524, Fort-de-France, France

Pr Calmy Alexandra Hôpitaux Universitaires de Genève, Service des maladies infectieuses, Unité Virus de l'Immunodéficience Humaine, Genève, Suisse

Pr Calvez Vincent AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de virologie, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

Pr Capeau Jacqueline INSERM UMR_S938, CRSA, ICAN, Faculté de médecine, Sorbonne Université, Paris, France

Pr Carcelain Guislaine AP-HP, Hôpital Robert Debré, Service d'immunologie, INSERM U 976 HIPI, Université de Paris, France

Mme Carillon Séverine Centre Population et Développement, UMR 196 Université Paris Descartes, SageSud (ERL INSERM 1244), Paris, France

Pr Caumes Éric AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, INSERM, Institut Pierre Louis et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

Pr Cavassini Matthias Hôpital universitaire de Lausanne, Service des maladies infectieuses, Université de Lausanne, Suisse

Pr Cazanave Charles CHU de Bordeaux, Service des maladies infectieuses et tropicales, INRA, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et à chlamydiae, Université de Bordeaux, France

Dr Chaix Marie-Laure AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Département de virologie, INSERM U944, Université de Paris, France

Pr Chakroun Mohamed Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, Service des maladies infectieuses, Monastir, Tunisie

Pr Charpentier Charlotte AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de virologie, INSERM UMR 1137 IAME, Université de Paris, France

Dr Chéret Antoine AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire de microbiologie clinique, INSERM, U1016, Institut Cochin, CNRS, UMR 8104, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Chevaliez Stéphane AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Département de virologie, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et Delta, INSERM U955, Université Paris-Est, Créteil, France

Pr Chomont Nicolas Centre de recherche du CHUM et Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Canada

Dr Cissé Diallo Viviane M.P. CHNU de Fann, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

Dr Colin-Benoit Eugénie Hôpital universitaire de Berne, Département des maladies infectieuses, Université de Berne, Suisse

Dr Cordel Hugues AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Université Paris 13, Bobigny, France

Mme Costagliola Dominique Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), INSERM, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Cuzin Lise Hôpital Universitaire de Martinique, Département des maladies infectieuses, INSERM CIC 1424, Université des Antilles, Fort-de-France, France

Pr Dabis François Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), ANRS, INSERM, Centre de recherche sur la santé de la population de Bordeaux, UMR 1219, Université de Bordeaux, France

Pr De Lédinghen Victor Hôpital Haut-Lévêque, Service d'hépatologie, Université de Bordeaux, France

Dr De Truchis Pierre AP-HP Hôpital Raymond-Poincaré, Maladies infectieuses, Université Paris-Saclay, Garches, France

Pr De Wit Stéphane CHU Saint-Pierre, Service des maladies infectieuses, Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique

Pr Delaporte Éric CHU Montpellier, Département des maladies infectieuses et tropicales, Unité TransVIHMI, Université de Montpellier, IRD, INSERM, France

Pr Delaugerre Constance AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Laboratoire de virologie, INSERM U941, Université Paris-Diderot, Paris, France

Dr Delile Jean-Michel Comité d'étude et d'information sur la drogue et les addictions (CEID), Bordeaux, France

Pr Delobel Pierre Centre de physiopathologie Toulouse-Purpan, Service des maladies infectieuses, INSERM U1043 – CNRS UMR 5282, Toulouse, France

Pr Descamps Diane AP-HP.Nord Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de virologie, INSERM UMR 1137 IAME, Université de Paris, France

Mme Desclaux Alice TransVIHMI, Institut de Recherche pour le Développement (IRD, Université de Montpellier, INSERM), CRCF, Dakar, Sénégal

Mme Desgrées du Loû Annabel Centre Population et Développement (UMR 196 Paris Descartes IRD), SageSud (ERL INSERM 1244), Institut de Recherche pour le Développement, Paris, France

Dr Diack Aminata Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer, CHU Fann, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

Dr Diap Graciela HCV – Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Genève, Suisse

Dr Doherty Meg Organisation Mondiale de la Santé, Département VIH/sida, Genève, Suisse

Dr Dollfus Catherine AP-HP, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Service hématologie et oncologie pédiatrique, Paris, France

Pr Du Pasquier Renaud Hôpital universitaire de Lausanne, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Université de Lausanne, Suisse

Mme Duchesne Léa AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, UMRS 1136 & INSERM, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Dunet Vincent Hôpital universitaire de Lausanne (CHUV), Département de radiologie diagnostique et interventionnelle, Unité de neuroradiologie, Université de Lausanne (UNIL), Lausanne, Suisse

Pr Ekouevi Didier K. Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), Université de Bordeaux, France

Dr Epelboin Sylvie AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Unité de médecine de la reproduction, Service de gynécologie-obstétrique, Paris, France

Dr Etienney Isabelle Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Service de proctologie, Paris, France

Pr Fall Fatou Hôpital Principal de Dakar, Service d'hépato-gastroentérologie, Dakar, Sénégal

Dr Fassinou Ekouevi Patricia Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation (EGPAF), Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Favier Carine CHU Montpellier, Service maladies infectieuses, MFPF (Planning Familial), Montpellier, France

Pr Faye Albert AP-HP, Hôpital Robert Debré, Service maladies infectieuses et médecine interne, Université de Paris, France

Dr Ferradini Laurent FHI 360, Phnom Penh, Cambodge

Dr Fokam Joseph Laboratoire de virologie (LVI), Centre International de Référence Chantal Biya pour la recherche sur la prévention et la prise en charge du VIH/SIDA, CIRCB, Yaoundé, Cameroun

Pr Fortès Louise Centre Hospitalier National Universitaire de Fann, Service des maladies infectieuses et tropicales, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

Dr Fourati Slim AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Laboratoire de virologie, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et Delta, INSERM U955, Université Paris-Est, Créteil, France

Pr Frange Pierre AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire de microbiologie clinique, Paris & EHU 7328, Institut Imagine, Université de Paris, France

Dr Galicier Lionel AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Département d'immunologie clinique, Paris, France

Dr Gantner Pierre Hôpital universitaire de Strasbourg, INSERM, IRM UMR_S 1109, Laboratoire de virologie, Strasbourg, France

Dr Ghosn Jade AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des maladies infectieuses et tropicales, INSERM UMR 1137 IAME, Université de Paris, France

M^me^ Gosselin Anne IRD, INSERM, Université Paris Descartes, CEPED, SAGESUD, Paris, France

Dr Grabar Sophie AP-HP, Hôpital Cochin, Unité de biostatistique et épidémiologie, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP UMRS 1136), Sorbonne Université, Paris, France

Dr Hessamfar Mojgan Hôpital Saint-André, Service de médecine interne et maladies infectieuses, Université de Bordeaux, France

Dr Hocqueloux Laurent Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Service des maladies infectieuses et tropicales, CeGGID, Orléans, France

Dr Hollande Clémence AP-HP, Hôpital Cochin, Département d'hépatologie, INSERM U1223, UMS-20, Institut Pasteur, Université Paris Descartes, Paris, France

Dr Ida Penda Calixte Hôpital Laquintinie de Douala, Hôpital Général de Douala, Département des sciences cliniques, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala, Cameroun

Dr Ingiliz Patrick Centre médical universitaire de la Charité, Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Centre d'infectiologie, Berlin, Allemagne

Pr Isnard Bagnis Corinne AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de néphrologie, Sorbonne Université, Paris, France

Pr Izopet Jacques Hôpital Purpan, Laboratoire de virologie, INSERM UMR1043, CNRS UMR5282 CPTP, Toulouse, France

Dr Jacomet Christine CHU Clermont Ferrand, Service des maladies infectieuses, Clermont-Ferrand, France

Dr Jacquemin Thierry Psychiatre, 20 rue Croix des Petits Champs, Paris, France

Dr Jaquet Antoine Institut de santé publique, d'épidémiologie et de dévelopement (ISPED), INSERM 1219, Université de Bordeaux, France

Dr Jourdain Gonzague Institut de Recherche pour le Développement (U174 PHPT), Département de microbiologie, Marseille, France. Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai, Thaïlande

Pr Karkouri Mehdi Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II ; Association de Lutte Contre le Sida (ALCS), Casablanca, Maroc

Pr Katlama Christine AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

Dr Klein Marina Centre universitaire de santé McGill, Service des maladies virales chroniques, Montréal, Canada

Dr Konopnicki Deborah CHU Saint-Pierre, Service des maladies infectieuses, Université Libre de Bruxelles, Belgique

Dr Kouanfack Charles Hôpital Central de Yaoundé, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Dschang, Yaoundé, Cameroun

Pr Lacombe Karine AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, INSERM UMR-S1136, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Lambert-Niclot Sidonie AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Laboratoire de virologie, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

Pr Lambotte Olivier AP-HP, Hôpital de Bicêtre, Service de médecine interne, INSERM, U1184, Université Paris-Sud, Paris, France

Dr Laperche Syria Centre National de Référence Risques infectieux transfusionnels, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

Dr Larmarange Joseph Centre Population et Développement, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), INSERM, Université Paris Descartes, Paris, France

Pr Launay Odile AP-HP, CIC Cochin Pasteur, INSERM, Université de Paris, France

Dr Laurent Christian IRD, INSERM, Trans-VIHMI, Université de Montpellier, France

Pr Lelièvre Jean-Daniel AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'immunologie clinique & maladies infectieuses, VRI (Vaccine Research Institute)/INSERM U955, Créteil, France

Dr Lemoine Maud Imperial College London, Hôpital St Mary's, Département d'hépatologie, Londres, Royaume-Uni

Dr Leroy Valériane INSERM U1027, Université Paul Sabatier Toulouse 3, Toulouse, France

Dr Linard Françoise AP-HP, CHU Hôtel-Dieu, CHU Tenon, Paris, France

Dr Maiga Issiaka Almoustapha CHU Gabriel Touré, Département de biologie médicale, SEREFO/FMOS, Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

Dr Makinson Alain CHU de Montpellier, Département des maladies infectieuses – Recherches translationnelles sur le VIH et les maladies infectieuses, INSERM U1175, IRD UMI233, Université de Montpellier, France

Pr Mallet Vincent AP-HP, Hôpital Cochin Port Royal, Service hépatologie, Institut Pasteur, U 1223, INSERM, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Mandelbrot Laurent AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Service de gynécologie-obstétrique, Colombes ; Université Paris Diderot, Paris, France

Pr Marcelin Anne-Geneviève AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de virologie, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

M^me^ Marcellin Fabienne Aix-Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM (Sciences économiques et sociales de la santé et traitement de l'information médicale), ORS PACA, (Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur), Marseille, France

Pr Marzolini Catia Hôpital universitaire, Division des maladis infectieuses & hygiène hospitalière, Bâle, Suisse

Pr Matheron Sophie AP-HP, Hôpital Bichat, Service de maladies infectieuses et tropicales, INSERM, UMR 1137 IAME, F-75018, Université de Paris, France

Pr Mbaye Papa Saliou Hôpital Principal de Dakar, Département de médecine interne et d'hépato-gastroentérologie, Dakar, Sénégal

Dr Mehsen-Cetre Nadia Hôpital universitaire, Service de rhumatologie, Bordeaux, France

Dr Meurs Éliane Institut Pasteur, CNRS, UMR 3569, Paris, France

Dr Meynard Jean-Luc AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service des maladies infectieuses et tropicales, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Michel Laurent Centre Pierre-Nicole, Croix-Rouge Française, UMRS1018, Université Paris-Sud et Université Paris Descartes, Paris, France

Dr Moh Raoul Programme PAC-CI, site ANRS de Côte d'Ivoire, Département de dermatologie et d'infectiologie, UFR Sciences médicales, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Monsel Gentiane AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, Paris, France

Pr Morand-Joubert Laurence AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Laboratoire de virologie, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

Dr Nayagam Shevanthi Imperial College London, Hôpital St Mary's, Département de métabolisme, digestion et reproduction, Section d'hépatologie, Londres, Royaume-Uni

Pr Njom Nlend Anne Esther Centre Hospitalier d'ESSOS, Institut Supérieur de Technologie Médicale (ISTM), Yaoundé, Cameroun

Pr Njouom Richard Institut Pasteur, Service de virologie, Yaoundé, Cameroun

Dr Ngom N'deye Fatou Hôpital de Fann, Centre de traitement ambulatoire, Université Alioune Diop de Bambey, Dakar, Sénégal

Pr Oksenhendler Éric AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Département d'immunologie clinique, Université Paris Diderot, Paris, France

Dr Pacanowski Jérôme AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Service des maladies infectieuses et tropicales, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Palich Romain AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses, INSERM 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), Sorbonne Université, Paris, France

M^me^ Pannetier Julie UMR Cresppa-GTM (Université Paris 8, Université Paris Nanterre, CNRS), Paris, France

Dr Pannier Emmanuelle AP-HP, Hôpital Cochin, Service de gynécologie-obstétrique, INSERM U1139, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Dr Parlati Lucia AP-HP, Hôpitaux Cochin Port-Royal, Service d'hépatologie, Institut Pasteur, U.1223, INSERM, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Dr Peytavin Gilles AP-HP, Hôpital Bichat, Laboratoire de pharmacologie-toxicologie et IAME, INSERM UMR 1137, Université Paris 7, Paris, France

Pr Pialoux Gilles AP-HP, Hôpital Tenon, Service des maladies infectieuses, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Pietri Olivia AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Département d'hépatologie et de gastroentérologie, Paris, France

Dr Pineau Valentin CHU Dijon, Département d'infectiologie, France

Dr Pineau Pascal INSERM U993, Institut Pasteur, Paris

Pr Piroth Lionel CHU Dijon, Département d'infectiologie, INSERM CIC 1432, Université de Bourgogne, France

Dr Poizot-Martin Isabelle AP-HM Sainte-Marguerite, Service d'immuno-hématologie clinique, INSERM U912 (SESSTIM), Université Aix-Marseille, France

Pr Pourcher Valérie AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, Sorbonne Université, Paris, France

Pr Pawlotsky Jean-Michel AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Centre National de Référence des Hépatites Virales B, C et Delta, INSERM U955, Créteil, France

Pr Pol Stanislas AP-HP, Hôpital Cochin Port-Royal, Service d'hépatologie, Institut Pasteur, U 1223, INSERM, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Préau Marie Laboratoire GRePS (EA 4163), Université Lumière, Lyon, France

M^me^ Prioux Maëlle Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bobigny, France

Pr Raffi François CHU de Nantes, Département des maladies infectieuses, et CIC 1413, INSERM ; Université de Nantes, France

Dr Ramirez-Mena Adrià Hôpital universitaire de Berne, Département des maladies infectieuses, Université de Berne, Suisse

Pr Rauch Andri Hôpital universitaire de Berne, Département des maladies infectieuses, Université de Berne, Suisse

Pr Razik Fatiha Hôpital El Kettar, Service des maladies infectieuses et tropicales Lemaire & Bouakez, Alger , Algérie

Dr Renaud Françoise Organisation Mondiale de la Santé, Département VIH/sida, Genève, Suisse

Pr Reynes Jacques CHU de Montpellier, Département de maladies infectieuses et tropicales, Unité Mixte Internationale Recherches translationnelles sur le VIH et les maladies infectieuses, INSERM U1175, IRD UMI233, Université de Montpellier, France

Pr Routy Jean-Pierre Centre universitaire de santé McGill, Service des maladies virales chroniques et division d'hématologie, Montréal, Canada

Pr Rouveix Élisabeth AP-HP, CHU Ambroise Paré, Service de médecine interne, GERES (Groupe d'étude sur les risques d'exposition des soignants), Boulogne, France

Pr Rouzioux Christine AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Laboratoire de virologie, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Sáez-Cirión Asier Institut Pasteur, Unité HIV, inflammation et persistence, Paris, France

Dr Scheidegger Claude Hôpital Universitaire de Bâle, Service maladies infectieuses et hygiène hospitalière, Bâle, Suisse

Pr Sebastiani Giada Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Service des maladies virales chroniques, Division de gastroentérologie et d'hépatologie, Montréal, Canada

Dr Ségéral Olivier ANRS, Université des Sciences de la Santé, Phnom Penh, Cambodge

Pr Seydi Moussa CHUN de Fann, Service des maladies infectieuses, Dakar, Sénégal

Mr Shimakawa Yusuke Institut Pasteur, Unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, Paris, France

Dr Sibiude Jeanne AP-HP, Hôpital Louis Mourier, Service de gynécologie-obstétrique, IAME, INSERM, Université de Paris, France

Pr Sogni Philippe AP-HP, Hôpitaux Cochin Port-Royal, Service d'hépatologie, Institut Pasteur, U 1223, INSERM, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Dr Solas Caroline Hôpital de La Timone, Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie, Unité des Virus émergents UMR 1207 – IRD 190, Aix-Marseille Université, France

Pr Sombié Roger Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Département d'hépato-gastroentérologie, Ouagadougou, Burkina Faso

Pr Spano Jean-Philippe AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département d'oncologie médicale, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), INSERM, Université Sorbonne, Paris, France

Dr Spire Bruno INSERM, IRD, SESSTIM, Département des sciences de la santé, Université Aix-Marseille, France

Mme Supervie Virginie AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), INSERM, Sorbonne Université, Paris, France

Pr Sylla Mariam CHU Gabriel Touré, Service de pédiatrie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

Pr Tanon Aristophane CHU de Treichville, Service des maladies infectieuses et tropicales, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

Dr Tantet Claire AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bobigny, France

Pr Tarr Philip E. Hôpital cantonal de Bâle-Campagne, Département universitaire de médecine, Service des maladies infectieuses, Université de Bâle, Bruderholz, Suisse

Pr Tattevin Pierre Hôpital Pontchaillou, Service maladies infectieuses et réanimation médicale ; Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Rennes, France

Dr Taverne Bernard IRD, TransVIHMI (IRD, INSERM, Université de Montpellier), Centre régional de recherche et de formation à la prise en charge clinique de Fann, Dakar, Sénégal

Mme Tchiombiano Stéphanie Département de Sciences politiques, Paris 1 Panthéon Sorbonne, Paris, France

Dr Tejiokem Mathurin Centre Pasteur, Service d'épidémiologie et de santé publique, Yaoundé, Cameroun

Dr Thomas Réjean Clinique médicale l'Actuel, Centre de santé sexuelle, Montréal, Canada

Pr Touré Kane Coumba CHU Aristide Le Dantec, Service de bactériologie-virologie, Université Cheikh Anta Diop, FMPO, Dakar, Sénégal

Dr Tubiana Roland AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, (iPLESP UMRS 1136), Sorbonne Université, Paris, France

Dr Valantin Marc-Antoine AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses, INSERM, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, (iPLESP UMRS 1136), Sorbonne Université, Paris, France

Pr Van de Perre Philippe CHU de Montpellier, Département de bactériologie virologie, UMR 1058, INSERM, Université de Montpellier, France

Mme Vassal Anne-Fanny Clinique médicale l'Actuel, Centre de santé sexuelle, Montréal, Canada

Dr Viala Benjamin Hôpital universitaire de Lausanne, Service des maladies infectieuses, Lausanne, Suisse

Pr Vigouroux Corinne AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, INSERM UMRS 938, ICAN, Sorbonne Université, Paris, France

Dr Villeret François INSERM U1052, Hospices civils de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France

Pr Wandeler Gilles Hôpital Universitaire de Berne, Département des maladies infectieuses ; Institut de médecine sociale et préventive, Université de Berne, Suisse. CHU de Fann, Service des maladies infectieuses et tropicales, Dakar, Sénégal

Dr Wittkop Linda CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Centre de recherche sur la santé de la population de Bordeaux, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), INSERM U1219, CIC-EC 1401- ISPED, Université de Bordeaux, France

Pr Yazdanpanah Yazdan AP-HP, Hôpital Bichat, Service de maladies infectieuses et tropicales, INSERM, UMR 1137 IAME, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

Pr Yerly Sabine Hôpitaux universitaires de Genève, Laboratoire de virologie, Université de Genève, Faculté de médecine, Genève, Suisse

Pr Zoulim Fabien INSERM U1052, Hospices civils de Lyon, Université Lyon 1, France

Infection VIH

Épidémiologie de l'infection VIH

Coordination : Dominique Costagliola, François Dabis

ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU VIH DANS LES PAYS FRANCOPHONES

Didier K. Ekouevi

Les pays francophones

Les pays francophones regroupent les pays partageant la langue française comme moyen de communication. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) ne considère pas les pays francophones comme une zone géographique et les données épidémiologiques concernant cet ensemble sont peu rapportées. En avril 2019, l'espace francophone comprenait 88 États et gouvernements : 54 États et gouvernements membres, 7 États et gouvernement associés, 27 États et gouvernements observateurs (*encadré 1*). Selon l'Organisation internationale de la francophonie (OIF), le français était en 2018 la cinquième langue la plus parlée au monde, avec 300 millions de locuteurs représentant 4 % de la population mondiale, dont 235 millions en faisant un usage quotidien et représentant 3,2 % de la population mondiale.

Encadré 1 Les 54 états membres de la francophonie

Albanie · Andorre · Arménie · Belgique · Bénin · Bulgarie · Burkina Faso · Burundi · Cap Vert · Cambodge · Cameroun · Canada · Canada/Nouveau-Brunswick · Canada/Québec · Centrafrique · Comores · Congo · Congo (RD) · Côte d'Ivoire · Djibouti · Dominique · Égypte · ERY de Macédoine · France · Gabon · Grèce · Guinée · Guinée-Bissau · Guinée équatoriale · Haïti · Laos · Liban · Luxembourg · Madagascar · Mali · Maroc · Maurice · Mauritanie · Moldavie · Monaco · Niger · Roumanie · Rwanda · Sainte-Lucie · Sao Tomé-et-Principe · Sénégal · Seychelles · Suisse · Tchad · Togo · Tunisie · Vanuatu · Vietnam · Wallonie-Bruxelles (Fédération)

Épidémiologie globale de l'infection VIH et dans les pays francophones

Dans le monde en 2017, 36,9 millions [31,1 millions – 43,9 millions] de personnes vivaient avec le VIH, 1,8 million [1,4 million – 2,4 millions] nouvellement infectées par le VIH et 940 000 [670 000 – 1,3 million] sont décédées de maladies liées au sida.
Depuis le début de l'épidémie, 77,3 millions [59,9 millions – 100 millions] de personnes ont été infectées par le VIH et 35,4 millions [25,0 millions – 49,9 millions] sont décédées des suites de maladies liées au sida [1].
Dans les pays francophones on estimait, toujours en 2017, à 3 700 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), soit près de 10 % du nombre de personnes infectées dans le monde.

Le nombre de nouvelles infections représente également 10 % de la part mondiale, avec 180 000 nouvelles infections et 15 % des décès liés au VIH en 2017 dans les pays francophones.
Le *tableau 1* résume les données épidémiologiques du VIH dans les 54 pays francophones [1].

Tableau 1 Épidémiologie du VIH dans les pays francophones en 2017

	Nombre de PVVIH (Prévalence)	Nouvelles infections (Incidence)	Décès
Total	3 700 000	180 000	135 000
Adultes	330 000	150 000	112 000
Hommes	*190 000*	*80 000*	*60 000*
Femmes	*140 000*	*70 000*	*62 000*
Enfants < 15 ans	300 000	30 000	23 000

PVVIH : personnes vivant avec le VIH.

Les statistiques par pays ou zone géographique sont rapportées pour l'année la plus récente où elles ont été déclarées consolidées ou estimées par les autorités nationales.

France

En 2016, le nombre de découvertes de séropositivités a été estimé à 6 000 et le nombre total de PVVIH à 172 700, parmi lesquelles 86 % connaissaient leur statut ; 76 % de l'ensemble des PVVIH étaient sous traitement antirétroviral (ARV). Les populations les plus exposées sont des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger, dont les ¾ sont nés dans un pays d'Afrique francophone, avec respectivement 45 % et 38 % de découvertes de séropositivité. Quant aux usagers de drogues par voie injectable (UDI) et les hétérosexuels nés en France, ils représentaient respectivement 1 % et 15 % des nouvelles infections à VIH.

Canada

Le nombre de PVVIH continue d'augmenter au Canada. En 2016, 63 110 Canadiens vivaient avec le VIH. Ce chiffre représente une augmentation de 2 945 personnes (5 %) depuis 2014. La prévalence du VIH était, en 2016, de 173 pour 100 000 personnes vivant au Canada. L'épidémie du VIH au Canada est concentrée dans certaines populations. Selon les estimations de 2016, les PVVIH incluent 32 762 HSH, soit 51,9 % de toutes les PVVIH au Canada. Cette estimation comprend 30 980 hommes dont la séropositivité était attribuable aux relations sexuelles avec d'autres hommes et 1 782 hommes dont la séropositivité pouvait être attribuée soit aux relations sexuelles avec d'autres hommes, soit à l'usage de drogues injectables. Pour 20 543 personnes, l'infection était attribuable aux relations hétérosexuelles, soit 32,6 % de toutes les PVVIH au Canada. Dans ce groupe, 9 438 personnes (15 % de toutes les PVVIH) étaient originaires de pays où le VIH est endémique (principalement des pays de l'Afrique subsaharienne et des Caraïbes) [2]. Un total de 2 402 nouveaux diagnostics de VIH ont été signalés en 2017 au

Canada, ce qui représente une augmentation de 3 % par rapport à 2016 et une augmentation de 17,1 % depuis 2014 [3].

Pays francophones d'Afrique

Dans les 26 pays de l'Afrique francophone, 2 880 700 personnes vivaient avec le VIH en 2017, soit 14 % des PVVIH en Afrique. Il s'agit de 2 629 100 adultes, dont 1 639 300 sont des femmes. La prévalence moyenne du VIH était de 1,62 %, avec de grandes variabilités (*tableau 2*). La prévalence la plus élevée est rapportée en Guinée équatoriale, avec une prévalence s'élevant à 6,5 % chez les adultes de 15-49 ans.

Tableau 2 Prévalence du VIH dans les pays francophones d'Afrique en 2017

Prévalence < 1 %	Prévalence entre 1 et 3 %	Prévalence > 3 %
Burkina Faso (0,8 %)	Bénin (1,0 %)	Cameroun (3,7 %)
Cap Vert (0,6 %)	Burundi (1,1 %)	République Centrafricaine (4,0 %)
Comores (0,1 %)	Côte d'Ivoire (2,8 %)	Congo (3,1 %)
RD Congo (0,7 %)	Djibouti (1,3 %)	Guinée équatoriale (6,5 %)
Égypte (0,1 %)	Guinée (1,5 %)	Gabon (4,2 %)
Madagascar (0,3 %)	Mali (1,2 %)	Guinée-Bissau (3,4 %)
Mauritanie (0,3 %)	Rwanda (2,7 %)	
Maroc (0,1 %)	Tchad (1,6 %)	
Niger (0,3 %)	Togo (2,7 %)	
Sénégal (0,4 %)		
Tunisie (0,1 %)		

Source : ONUSIDA https://www.unaids.org/fr

Pays francophones d'Asie

Le Cambodge, le Laos et le Vietnam sont les trois pays membres permanents de l'OIF en Asie. Le nombre de PVVIH y a été estimé à 329 000 (315 000 adultes et 9 700 enfants). L'épidémie du VIH dans ces trois pays est à prédominance masculine, avec 60 % d'hommes, soit 196 100 hommes vivant avec le VIH. La prévalence du VIH varie entre 0,3 et 0,5 % dans la population générale. Elle se concentre essentiellement chez les UDI, les HSH et les travailleuses du sexe. En 2016, le Cambodge avait une prévalence estimée à 0,5 %, le Laos à 0,3 % et le Vietnam à 0,3 %. La prévalence du VIH est systématiquement la plus élevée chez les UDI : 15,2 % au Cambodge et 14,0 % au Vietnam. Quant à la prévalence du VIH chez les HSH, elle reste faible, < 3 % sauf au Vietnam où elle a été estimée à 12,2 % par l'ONUSIDA. La prévalence du VIH chez les travailleuses du sexe reste inférieure à 5 % (3,7 % au Vietnam, 0,95 % au Laos) [1].
Les données d'incidence dans ces pays francophones d'Asie sont rares. Au Laos, on estime à 1 000 le nombre de nouvelles infections à VIH chaque année.
Le nombre annuel de décès reste élevé : ainsi en 2016, près de 7 800 décès ont été enregistrés chez les PVVIH au Vietnam, 1 300 au Cambodge et 500 au Laos.

Haïti

Haïti est considéré comme un pays prioritaire pour l'accélération de l'élimination du VIH d'ici 2030 par l'ONUSIDA. Près de 150 000 [140 000-170 000] personnes vivaient en 2016 avec le VIH/sida en Haïti selon les sources de données officielles. La prévalence du VIH y demeure parmi les plus élevées au monde en dehors du continent africain, puisqu'elle est estimée à 2,2 %. Près de 200 000 enfants ont perdu au moins un de leur parents à cause du sida. Dans ce pays, les jeunes constituent le groupe à risque le plus important : chez les jeunes filles de 15 à 24 ans, la prévalence du VIH est trois fois plus élevée que chez les garçons. Cependant, les nouvelles infections ont diminué de plus de 27 % depuis 2004 et les décès liés au sida ont baissé de 49 % depuis 2008. Des efforts programmatiques ont été réalisés pour réduire la transmission mère-enfant du VIH. L'ONUSIDA estime désormais entre 500 et 1 000 les nouvelles infections dues à la transmission mère-enfant du VIH. Parmi les populations clés, la prévalence du VIH est élevée, estimée à 18,2 % chez les HSH, 8,4 % chez les travailleuses du sexe et 4,3 % chez les prisonniers.

Féminisation de l'épidémie du VIH dans les pays francophones d'Afrique et dominante masculine dans les autres régions

Dans les pays francophones d'Afrique, la transmission du VIH se fait essentiellement par voie sexuelle. C'est ainsi que l'épidémie est marquée par une féminisation dans cette région, alors qu'en Asie, elle est essentiellement masculine. En Afrique, 63 % des personnes infectées par le VIH sont des femmes, alors qu'en France la transmission du VIH survient essentiellement dans la communauté des HSH et est à prédominance masculine. Ainsi, on retrouve en France plus d'hommes infectés par le VIH (n = 140 000) que de femmes (n = 64 000). Dans les pays francophones d'Afrique, cette féminisation est observée dès l'adolescence, avec une prévalence du VIH chez les jeunes filles double de celle des jeunes garçons (0,8 % *versus* 0,4 %) [1]. La prévalence du VIH chez les adolescents est tout particulièrement élevée en Guinée Bissau (1,2 % chez les jeunes filles et 0,7 % chez les garçons) et en Côte d'Ivoire (1,4 % chez les jeunes filles et 0,6 % chez les garçons de moins de 15 ans) [1].

Une épidémie grandissante parmi les populations clés

Les populations clés et leurs partenaires sexuels représentent 47 % des nouvelles infections à VIH dans le monde. Le risque de contracter le VIH est 27 fois plus élevé chez les HSH, 23 fois plus élevé chez les UDI, 13 fois plus élevé pour les travailleuses du sexe et 13 fois plus élevé pour les femmes transgenres.
Les données épidémiologiques spécifiques de ce type sont très rares dans les pays francophones, du fait de la discrimination et de la stigmatisation limitant les études épidémiologiques. L'incidence croissante de l'infection VIH parmi les HSH, et plus particulièrement la jeune génération, pourrait être à l'origine d'un rebond de l'épidémie dans certaines grandes villes dans les pays francophones. Par ailleurs, la criminalisation et l'incarcération de certaines populations clés dans plusieurs pays sont un frein majeur aux actions de dépistage et de prévention, en renforçant le sentiment de stigmatisation et discrimination.

Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)

Dans les pays francophones d'Afrique, l'épidémie parmi les HSH se concentre essentiellement dans les grandes villes, avec des prévalences très élevées comme à Lomé (30 % en 2017), Abidjan (32 %), Dakar (22 % en 2004 et 23 % en 2007). Par ailleurs, la criminalisation et la stigmatisation des relations entre personnes du même sexe, encore en vigueur dans la majorité de ces pays, ont des répercussions importantes sur cette population, limitant sa description épidémiologique. Ainsi, 7 pays d'Afrique francophone n'ont pas de données disponibles pour cette population. Dans 5 pays, les prévalences nationales sont cependant supérieures à 20 % (*tableau 3*).

Tableau 3 Prévalence du VIH chez les HSH dans les pays francophones en 2017

Prévalence < 10 %	Prévalence entre 10 et 20 %	Prévalence > 20 %	Données non disponibles
Bénin (4,2 %)	Côte d'Ivoire (12,3 %)	Cameroun (37,2 %)	Comores
Burkina Faso (1,9 %)	Guinée (11,4 %)	Congo (26,1 %)	Djibouti
Burundi (4,8 %)	Madagascar (14,9 %)	Mauritanie (44,4 %)	Guinée équatoriale
RCA (6,1 %)	Mali (13,9 %)	Sénégal (41,2 %)	Gabon
RD Congo (3,3 %)	Niger (17,6 %)	Togo (22 %)	Rwanda
Égypte (6,2 %)			Tchad
Maroc (5,9 %)			
Tunisie (9,1 %)			

Usagers de drogues par voie injectable

La consommation de drogues par voie injectable reste faible dans les pays francophones d'Afrique de l'Ouest, bien que cette région soit une plaque tournante de la consommation de drogues [4]. La proportion d'UDI parmi tous les consommateurs de drogues dans la région ouest africaine reste relativement faible. Elle était de 12,7 % dans une étude réalisée à Abidjan en 2014 chez les usagers de drogues [5]. Dans une autre étude réalisée au Sénégal, 28 % des usagers de drogues enquêtés ont déclaré avoir consommé au moins une fois la drogue par voie injectable [6]. Ainsi, les données de prévalence du VIH sont le plus souvent rapportées à la population totale des consommateurs de drogues. Sur les 26 pays francophones d'Afrique, les données chez les UDI n'étaient pas disponibles dans 15 pays, et seuls 11 pays avaient rapporté des données. La prévalence du VIH chez les usagers de drogues y reste faible et inférieure à 5 %, sauf dans deux pays d'Afrique francophone : le Cap Vert, avec une prévalence de 20 %, et le Burundi avec une prévalence de 10,2 %. Dans une étude réalisée au Togo en 2017, la séroprévalence du VIH était de 3,6 % (IC 95 % [2,2-5,8 %]) dans un échantillon national de consommateurs de drogues, avec une prévalence significativement plus élevée chez les femmes (20,0 %) que chez les hommes (2,5 %) ($p < 0,0001$). La prévalence du VIH chez les UDI était estimée à 3,9 % [1,01-11,7 %] et il n'y avait pas de différence statistiquement mesurable avec les usagers qui ne s'injectaient pas de substance ($p = 0,86$) [7].

Une autre étude réalisée à Abidjan en 2014 a recruté 450 usagers de drogues, âgés en moyenne de 33 ans et aux conditions de vie particulièrement précaires. La consommation majoritaire correspondait à un usage quotidien concomitant de crack et d'héroïne par voie inhalée. La consommation par injection était estimée pour ces deux drogues à 12,7 %, et 3,6 % des usagers l'avaient pratiquée au cours des 30 derniers jours. Par ailleurs, près de la moitié (47,8 %) des usagers rapportaient avoir déjà été incarcérés, plus particulièrement ceux vivant dans la précarité. La prévalence du VIH était estimée à 9,8 % dans cet échantillon. La consommation par injection, ancienne ou actuelle, n'était pas significativement associée au fait d'être séropositif au VIH dans cette enquête. Dans l'étude UDSEN à Dakar, le nombre d'usagers de drogues était estimé à 1 324. Sur un total de 508 usagers de drogues, la prévalence du VIH était estimée à 5,2 % (IC 95 % [3,8-6,3 %]). La prévalence du VIH était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (13,0 % *vs* 3,0 %, p < 0,001) [6].
Au Cambodge, la prévalence du VIH chez les consommateurs de drogues était estimée à 15,2 %. À l'Ile Maurice, une prévalence de 32,3 % a été rapportée dans cette population à partir des données collectées chez 11 677 usagers de drogues injectables. En Moldavie, cette prévalence était de 13,9 % et de 28,9 % en Roumanie.

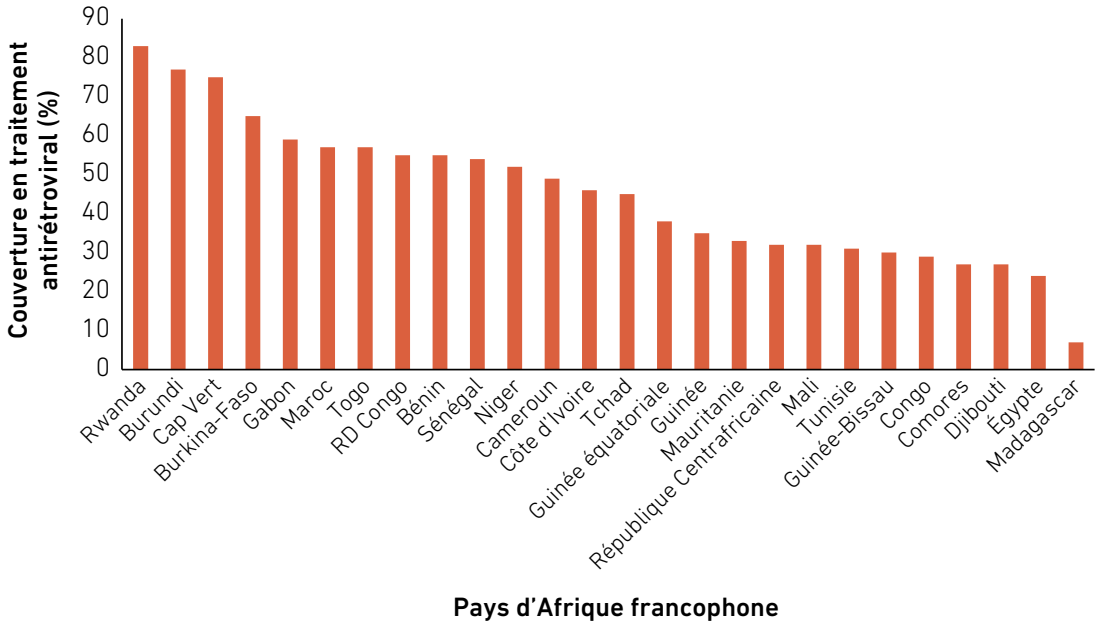
Travailleuses du sexe

En 2017, l'ONUSIDA estimait à près de 700 000 le nombre de travailleuses du sexe dans les 26 pays francophones d'Afrique. Dans cette population, la prévalence du VIH variait entre 1,2 % et 45,8 %.
Les plus faibles prévalences dans cette population clé sont observées dans les pays du Maghreb, inférieure à 3 % en Tunisie, au Maroc et en Égypte. Toutefois, la prévalence rapportée dans certains pays en 2016-2017 demeure très élevée (> 20 %). Il s'agit du Tchad (20 %), du Burundi (21,3 %), du Mali (24,2 %) de la Guinée Bissau (39 %) et du Rwanda (45,8 %). Plusieurs pays francophones d'Afrique ont mis en place des interventions de proximité chez les travailleuses du sexe. Ainsi la proportion de travailleuses du sexe qui utilise des préservatifs reste relativement élevée. Sur les 26 pays francophones d'Afrique, seuls 12 rapportent une proportion d'utilisation de préservatifs dans cette population clé > 80 % : 86 % au Togo, 94 % en Côte d'Ivoire et 98 % au Mali.

Une couverture en traitement antirétroviral en nette progression, mais loin des objectifs de 90x90x90

En France, 76 % de PVVIH étaient sous traitement ARV en 2016. Dans les pays francophones d'Asie, cette couverture varie entre 47 % au Laos et 87 % au Cambodge. Dans les pays francophones d'Afrique, seuls 3 pays avaient une couverture en traitement ARV supérieure à 75 % en 2017 : le Rwanda (83 %) (*encadré 2*), le Burundi (77 %) et le Cap-Vert (75 %). Madagascar est le pays qui rapporte la plus faible couverture en traitement ARV, estimée à 7 %. La couverture en traitement ARV par pays d'Afrique francophone en 2017 est détaillée *figure 1*.

Figure 1 Couverture en traitement antirétroviral dans les pays d'Afrique francophone en 2017



Encadré 2 Le Rwanda : un exemple à suivre

- Paul Kagame, président de la République du Rwanda, a été le premier dirigeant africain à convoquer, en juin 2011, une réunion à l'Assemblée générale des Nations Unies sur l'avenir de la riposte au sida et l'établissement d'une feuille de route durable pour la santé et le développement. Il y a déclaré : *« Il n'y a pas d'aspiration plus élevée que celle d'œuvrer pour que les générations futures soient libérées du sida et des facteurs qui y contribuent. »*
- Depuis 2010, le nombre de personnes vivant avec le VIH est resté stable au Rwanda, estimé à 220 000. Les nouvelles infections à VIH tous âges confondus ont chuté de 20 % entre 2010 et 2017, passant de 9 300 à 7 400. Sur la même période, les décès liés au sida ont presque diminué de moitié, passant de 6 000 à 3 100. La prévalence du VIH chez les adultes de 15 à 49 ans a nettement diminué entre 2004 et 2010, passant de 10,8 % en 2004 à 2,3 % en 2010. En 2017, la prévalence du VIH chez les adultes de 14-49 ans était estimée à 2,5 %. De 2015 à 2018, le Rwanda enregistré de grands progrès dans la réalisation des objectifs 90-90-90 :
  - le nombre de PVVIH connaissant leur statut est passé de 88 % à 94 % ;
  - le nombre de PVVIH connaissant leur statut et sous traitement ARV est passé de 71 % à 87 % ;
  - le nombre de PVVIH sous traitement ARV et ayant atteint une charge virale indétectable est passé de 65 % à 74 %.
- Le Rwanda est donc parvenu, principalement grâce à l'engagement politique de ses décideurs, à être l'un des rares pays d'Afrique subsaharienne à se rapprocher des objectifs 90-90-90 de l'ONUSIDA pour mettre fin à l'épidémie. Ainsi, les autres pays de la sous-région pourraient s'inspirer du modèle rwandais, même si ce dernier reste perfectible.

Conclusion

Plus de 35 ans après sa découverte, l'épidémie de l'infection par le VIH n'est pas contrôlée au niveau mondial et les pays d'Afrique francophone représentent 10 % du fardeau de l'épidémie mondiale. Les pays développés francophones, notamment la France et le Canada, n'échappent pas à ce constat, et même si le niveau de propagation y est devenu

faible, il n'est pas nul. Dans tous les pays francophones, de nombreuses personnes vivent encore avec le VIH sans le savoir et sont dépistées très tardivement, empêchant l'initiation précoce du traitement ARV. L'épidémie du VIH dans les pays francophones est maintenant caractérisée par une concentration de l'épidémie au sein des populations clés, en plus de l'épidémie généralisée dans les pays d'Afrique de l'Ouest et du centre. Des données chez les HSH commencent à être disponibles dans la majorité de ces pays, malgré la stigmatisation et la discrimination vis-à-vis de cette population.
Aucun des pays francophones n'a encore atteint une couverture en traitement ARV supérieure à 90 % comme souhaité par l'ONUSIDA, y compris les pays développés. L'espace francophone semble être en retard sur les pays anglophones sans que l'on en comprenne complètement les raisons, et ce constat doit continuer à être exploré. Des stratégies innovantes pour un accès large et plus précoce au dépistage de l'infection par le VIH et à la mise sous traitement immédiat doivent être mises en œuvre dans les pays francophones et s'accompagner d'une plus grande couverture en traitement ARV induisant une suppression virale.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2017. [Internet] http://www.unaids.org

[2] Agence de la santé publique du Canada. Le VIH au Canada, 2017. [Internet] https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2018-44/numero-12-6-decembre-2018/article-3-le-vih-au-canada-2017.html

[3] Haddad N, Li JS, Totten S, *et al.* Le VIH au Canada, Rapport de surveillance, 2017. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2018;44:367-76.

[4] Raguin G, Leprêtre A, Idrissa B, *et al*. Usage de drogues et VIH en Afrique de l'Ouest. *Med Trop (Mars)*. 2010;70:319-20.

[5] Médecins du Monde. Santé des personnes usagères de drogues à Abidjan en Côte d'Ivoire. Prévalence et pratiques à risque d'infection par le VIH, les hépatites virales et autres infections. 2014. [Internet] https://plateforme-elsa.org/wp-content/uploads/2015/02/MDM_Rapport_Sante_UD_Abidjan-20141104.pdf

[6] Leprêtre A, Ba I, Lacombe K, *et al*. Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: The ANRS 12243 UDSEN study. *J Int AIDS Soc* 2015;18:19888.

[7] Programme National de lutte contre le Sida et les infections sexuellement transmissibles. Enquête séro-comportementale de deuxième génération chez les consommateurs de drogues au Togo en 2017. [Internet] www.pnls.tg

Indicateurs épidémiologiques, objectifs et défis pour mettre fin à l'épidémie du VIH

Virginie Supervie

Au cours des dernières années, de nouveaux indicateurs et objectifs à atteindre pour mettre fin à l'épidémie de sida ont été proposés dans les instances internationales (ONUSIDA et Organisation mondiale de la santé – OMS), suscitant beaucoup d'intérêt.

Du TasP à l'objectif ONUSIDA 90-90-90, en passant par la cascade de la prise en charge du VIH

La qualité et l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont été, de façon progressive, considérablement améliorées grâce à la mise à disposition de traitements antirétroviraux (ARV) de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés [1]. Aujourd'hui, les traitements peuvent empêcher la progression vers le sida et le décès, et l'espérance de vie des personnes diagnostiquées et initiant un traitement ARV rapidement après leur infection est similaire à celle de la population générale [1]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que le traitement ARV permettait, en diminuant la quantité de virus dans l'organisme, de réduire le risque de transmission du VIH [2] et, surtout, d'empêcher la transmission du virus lorsque le partenaire infecté a une charge virale plasmatique indétectable, sous le seuil de détection des tests virologiques (par exemple < 50 copies/ml) [3]. Le traitement ARV est donc aussi devenu un outil de prévention et, depuis quelques années, on parle d'effet « TasP », de l'anglais *Treatment as Prevention* pour qualifier cet effet préventif majeur.

L'effet thérapeutique des traitements ARV, conjugué à leur effet préventif, a mis en exergue l'importance de diagnostiquer le plus tôt possible et de traiter systématiquement et durablement toutes les PVVIH. Il est alors apparu essentiel de disposer de nouveaux indicateurs épidémiologiques permettant de mesurer l'engagement des PVVIH dans le continuum de soins. C'est dans ce contexte qu'a été proposé, en 2011, le concept de la « cascade de la prise en charge du VIH [4] », appelée aussi « cascade de soins « ou » cascade de traitement ». La cascade permet de résumer et de visualiser, à l'aide de quelques chiffres et pourcentages, le nombre et la répartition des PVVIH selon les étapes du continuum de soins (par exemple diagnostic, mise sous traitement, atteinte d'une charge virale indétectable). Elle est également utilisée pour identifier les obstacles rencontrés dans la prise en charge du VIH, notamment les facteurs qui retardent l'accès à un traitement durable. En 2014, l'ONUSIDA a fixé des objectifs à atteindre d'ici 2020 pour la cascade, afin d'aider à mettre fin à l'épidémie de sida, à savoir la cible 90-90-90 [5] : 90 % des PVVIH doivent connaître leur statut sérologique, 90 % de toutes les personnes diagnostiquées avec le VIH doivent recevoir un traitement ARV durable et 90 % des personnes recevant un traitement ARV doivent avoir une charge virale durablement indétectable.

Si ces objectifs sont atteints, cela permettrait d'avoir, à l'horizon 2020, près de trois PVVIH sur quatre (90 % × 90 % × 90 % = 73 %) avec une charge virale indétectable, et donc ne transmettant plus le virus à leur(s) partenaire(s), tout en maximisant leur chance de rester en bonne santé. L'objectif fixé pour 2030 est d'atteindre la triade 95-95-95, soit 86 % des PVVIH avec une charge virale indétectable.
En postulant que si la très grande majorité des PVVIH est diagnostiquée, sous traitement ARV et avec une charge virale indétectable, on pourrait mettre fin à l'épidémie du sida, l'ONUSIDA a proposé une ambition collective, et dès lors la plupart des pays se sont mis à scruter leur propre cascade pour mesurer les avancées vers la cible 90-90-90.

Peut-on utiliser la cascade pour identifier les obstacles rencontrés dans la prise en charge du VIH ?

La cascade est une photographie de l'épidémie à un instant donné, décrivant à quelles étapes du continuum de soins se trouvent les PVVIH à ce moment précis. Elle est aussi un résumé condensé de l'histoire de l'épidémie depuis ses débuts, en termes de cumul des nouvelles infections mais également en termes d'accès aux soins et aux traitements et, ainsi, de survie des PVVIH. La cascade mélange des personnes infectées depuis longtemps avec d'autres qui l'ont été plus récemment. Les personnes infectées il y a longtemps sont celles qui ont survécu, parce qu'elles ont été diagnostiquées, ont eu accès au traitement et ont été observantes de façon durable ; les personnes qui n'ont pas survécu, parce qu'il n'y a pas eu de diagnostic, de traitement ou qu'elles ont eu une moins bonne observance, ne sont pas dans la cascade. Les personnes infectées plus récemment sont par définition plus à risque de ne pas encore être diagnostiquées et/ou prises en charge.
Les personnes infectées de longue date sont inévitablement bien plus nombreuses que les personnes infectées récemment, dès lors que l'épidémie du VIH sévit depuis des décennies et que l'accès au traitement a permis, au cours du temps, d'augmenter l'espérance de vie des personnes prises en charge, ce qui est désormais le cas dans la plupart des pays. De ce fait le « poids », dans la cascade, des personnes infectées il y a longtemps peut masquer la prise en charge ou l'absence de prise en charge des personnes infectées plus récemment. Une étude a récemment illustré ce phénomène à partir de données françaises [6,7], mettant en évidence que des pourcentages élevés de personnes à chaque étape du continuum de soins, autrement dit une « bonne » cascade, pouvaient masquer de longs délais entre les étapes de la prise en charge pour les personnes infectées plus récemment, et donc une prise en charge non optimale de ces personnes. À titre d'exemple, selon cette étude, en France, parmi les usagers de drogues injectables vivant avec le VIH, ~ 96 % étaient diagnostiqués, ~ 80 % étaient sous traitement depuis plus de six mois et ~ 68 % avaient une charge virale contrôlée (< 50 copies/ml), mais le délai médian entre infection et charge virale contrôlée était supérieur à neuf ans [6].
Ainsi, la cascade offre une image incomplète, et parfois déformée, de la prise en charge du VIH, et elle ne permet pas toujours d'identifier les obstacles rencontrés dans cette prise en charge, notamment pour les personnes infectées récemment. Elle doit donc être interprétée avec précaution, en particulier lorsqu'il s'agit de faire des comparaisons entre territoires ou entre groupes qui ont des histoires différentes en termes de diffusion de l'épidémie et d'utilisation des traitements ARV. Elle devrait être accompagnée d'indicateurs complémentaires tels que les délais entre les étapes de la prise en charge, qui permettent d'étudier séparément les personnes infectées plus récemment,

souvent non diagnostiquées, non prises en charge ou pas sous traitement efficace. Comprendre ce qui retarde l'accès au traitement des personnes infectées récemment est essentiel pour réduire leurs risques de morbidité et de mortalité liés au VIH, mais aussi pour réduire la transmission du virus. Plusieurs études ont désormais montré que les personnes non diagnostiquées ou non prises en charge contribuent de façon disproportionnée à la transmission du VIH et sont à l'origine de la majorité des nouvelles infections [8].

Peut-on mettre fin à l'épidémie en atteignant l'objectif 90-90-90 de l'ONUSIDA ?

Dans le document de référence présentant la cible 90-90-90 [5], l'ONUSIDA donne l'objectif de mettre fin à l'épidémie du sida, sans donner de définition scientifique de « la fin du sida » ; il est seulement question d'une nette diminution de l'épidémie si la cible est atteinte. Il est par ailleurs indiqué que des études reposant sur des modèles mathématiques montrent qu'atteindre ces cibles entraînerait la fin de l'épidémie du sida [5], mais aucun détail ni référence n'est donné sur ces études. Il est donc difficile d'affirmer, sur la base de ce document princeps, que la réalisation des cibles ONUSIDA permettra de mettre fin à l'épidémie. Il a fallu d'autres études basées sur des modèles et des données observées pour apporter des éléments de réponse à cette question, ainsi qu'à la question plus générale de l'impact du dépistage et du traitement à large échelle, aussi appelé *Test & Treat*, sur la transmission du VIH au niveau populationnel.

Qu'apprend-on des modèles sur l'impact du *Test & Treat* ou de l'atteinte des 90-90-90 ?

L'étude de modélisation la plus connue a été publiée dès 2009 dans la revue *The Lancet* par une équipe de chercheurs de l'OMS [9], et concernait l'épidémie en Afrique du Sud. Dans le modèle mathématique, la prévalence du VIH en population générale était initialement fixée autour de 15 % et l'incidence supérieure à 1 %. Les auteurs ont conclu que seul un dépistage annuel de toute la population, suivi d'une mise sous traitement immédiate de l'ensemble des personnes diagnostiquées positives, permettrait d'éliminer l'épidémie en 10 ans (*figure 1, courbes vertes*) ; l'élimination étant considérée atteinte lorsque l'incidence de l'infection à VIH devenait inférieure à 1 nouveau cas pour 1 000 personnes par an, et que le nombre de contaminations générées par une personne infectée au cours de sa vie (aussi appelé R0) était inférieur à 1. Autrement dit, selon ce modèle, l'élimination ne serait possible que si le délai moyen entre deux dépistages du VIH était inférieur à un an, et donc si le délai entre infection et diagnostic pour toutes les personnes nouvellement infectées – équivalent dans cette étude au délai entre infection et mise sous traitement, puisque la mise sous traitement était supposée immédiate après le diagnostic – était inférieur à un an. Dans le scénario où toutes les personnes infectées initiaient, mais de façon tardive, le traitement ARV, par exemple avec des CD4 < 350 mm^3, il n'y avait pas d'infléchissement de l'épidémie (*figure 1, courbes bleues*). La couverture en traitement augmentait mais le nombre de nouvelles infections restait stable ; cela s'explique par le fait que, dans ce scénario, le délai entre infection et initiation du traitement est long, et donc les personnes infectées ont encore beaucoup de temps pour transmettre, à leur tour, le VIH.

Dans un autre exercice de modélisation [10], qui a pour contexte l'épidémie du VIH au sein de la population des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH) au Royaume-Uni, où l'incidence était estimée à 6 cas pour 1 000 personnes-années en 2015, les auteurs ont conclu que pour réduire l'incidence dans ce groupe à moins de 1 cas pour 1 000 personnes-années d'ici 2030, il faudrait que 90 % des personnes nouvellement infectées soient diagnostiquées et mises sous traitement dans l'année suivant la survenue de leur infection à VIH. Autrement dit, il faudrait que le délai entre infection et mise sous traitement soit inférieur à un an pour 90 % des personnes nouvellement infectées avec le VIH. Plus récemment, une étude a conclu qu'atteindre les cibles 90-90-90 d'ici 2020 et 95-95-95 d'ici 2030 permettrait de réduire l'incidence du VIH en 2030 de 17 % par rapport à son niveau de 2010 chez les HSH en Australie [11]. Seules les stratégies combinant un large accès et une utilisation élevée de la prévention, incluant la prophylaxie préexposition (PrEP), l'augmentation de la fréquence de dépistage et un accès très large au traitement ARV permettaient d'atteindre des réductions considérables de l'incidence (80 %).

Figure 1 Simulations de l'impact de stratégies de dépistage et de mise sous traitement sur (A) la prévalence du VIH, (B) la couverture en traitement antirétroviral (TARV), (C) l'incidence du VIH et (D) l'incidence des initiations de TARV, en population générale en Afrique du Sud

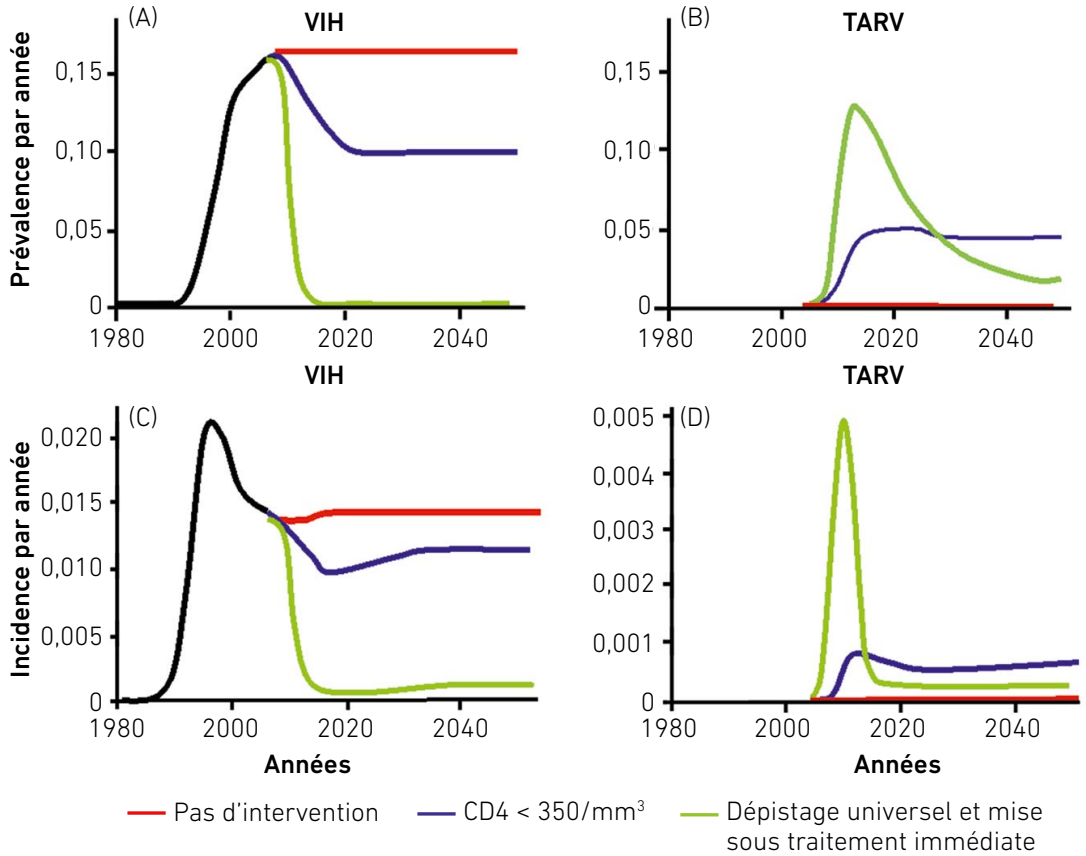


Figure adaptée à partir de la figure 4 de la référence [9]. La courbe noire décrit la dynamique de l'épidémie avant la mise en place de stratégies de dépistage et de mise sous traitement. Les courbes vertes, bleues et rouges indiquent, respectivement, l'impact des stratégies consistant à dépister annuellement l'ensemble de la population et à mettre immédiatement sous TARV les personnes diagnostiquées positives, consistant à ne mettre sous TARV les personnes diagnostiquées positives que lorsque leur taux de CD4 est inférieur à 350 mm^3, et consistant à ne pas mettre à disposition de TARV.

Ainsi, ce qui transparait de tous ces modèles [9,10], c'est qu'augmenter la couverture du dépistage et du traitement ARV est nécessaire, mais pas suffisant, pour parvenir à réduire très nettement la transmission du VIH. Afin d'impacter la transmission du VIH avec l'approche *Test & Treat*, il faut aussi, simultanément, réduire le délai entre infection et mise sous traitement. Par ailleurs, c'est la combinaison du *Test & Treat* et de la PrEP [11] qui pourrait réduire de façon plus considérable et plus rapide la transmission du VIH.

Rôle du *Test & Treat* et de la PrEP dans les récentes baisses d'incidence du VIH

Dans des pays à revenu élevé, plusieurs villes ou régions comme San Francisco [12], Londres [13] et la Nouvelle-Galles du Sud en Australie [14], ont récemment observé une diminution du nombre de nouveaux diagnostics du VIH, qui est imputée à une baisse du nombre sous-jacent de nouvelles infections. Si cette baisse est pour beaucoup due à l'élargissement de la PrEP dans la Nouvelle-Galles du Sud [14], dans les autres territoires (San Francisco et Londres) elle a débuté avant l'élargissement de la PrEP et a très vraisemblablement une autre origine.

Les situations observées à San Francisco et Londres présentent de nombreuses similitudes. La diminution du nombre de nouveaux diagnostics du VIH dans ces villes, à partir de 2012 à San Francisco et de 2015 à Londres, a été précédée par la mise en place de plusieurs interventions visant à augmenter la fréquence du dépistage et à permettre une initiation plus rapide du traitement après le diagnostic du VIH. À San Francisco, ont été mis en place, de façon coordonnée et en impliquant toutes les structures et organisations engagées dans la lutte contre le VIH : en 2010, le traitement universel, c'est-à-dire l'accès au traitement sans critère d'éligibilité sur les CD4 ; en 2011, des programmes pour augmenter et cibler le dépistage du VIH et pour réengager dans le soin les personnes en rupture de suivi ; en 2012, l'initiation du traitement ARV le jour même du diagnostic. Depuis 2012 à Londres, et plus généralement au Royaume-Uni, il est recommandé pour les HSH à haut risque d'infection un dépistage du VIH tous les trois mois et le traitement sans critère d'éligibilité sur les CD4 ; début 2014, est créée, en face de la célèbre clinique de santé sexuelle *56 Dean Street*, une nouvelle clinique, le *Dean Street Express*, où sont réalisés un diagnostic et un traitement rapide du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles, venant ainsi renforcer l'offre de dépistage et de prise en charge du VIH. À noter qu'en Angleterre, le nombre d'HSH ayant visité une clinique de santé sexuelle a presque quadruplé en dix ans, passant de 37 224 en 2007 à 143 560 en 2016. Des analyses statistiques ont montré que la mise en place de ces interventions a permis de réduire les délais entre infection et diagnostic et entre diagnostic et accès au traitement [12,13]. Cette diminution de l'intervalle de temps durant lequel les personnes infectées par le VIH peuvent transmettre le virus a bien permis de réduire la transmission et le nombre de nouvelles infections, et cela avant l'élargissement de l'accès à la PrEP, à partir de 2013 à San Francisco et de 2015 à Londres. La PrEP a donc ensuite permis d'accentuer la diminution du nombre de nouvelles infections. San Francisco a atteint les 90-90-90 en 2015 et Londres en 2016.

Ces études de cas rendent enfin concrètes les prédictions issues des études de modélisation décrits ci-dessus et des essais PrEP (cf. *chapitre « PrEP »*), et elles démontrent que l'intensification du dépistage suivi d'une initiation rapide du traitement, lorsque cela réduit le délai entre infection et initiation du traitement, combinée à un large accès à la PrEP, permet d'infléchir la courbe épidémique. Il est important de souligner que si

ces études de cas ont été possibles, c'est parce qu'existaient de bonnes données épidémiologiques et programmatiques disponibles dans des délais courts au niveau local ; ces données sont fondamentales pour guider, suivre, évaluer et comprendre, en quasi temps réel, l'impact des interventions visant à réduire la transmission du VIH.

De nouveaux défis à relever pour aller vers l'élimination du VIH

Les récentes tendances constatées à San Francisco, Londres ou en Nouvelle-Galles du Sud traduisent une baisse effective de l'incidence chez les HSH majoritairement caucasiens. Elles mettent ainsi en relief les inégalités d'accès au dépistage, au traitement et à la PrEP de toutes les autres populations, dont les personnes afro-américaines aux États-Unis et les personnes immigrées en Europe. Ainsi, pour observer des baisses d'incidence dans d'autres territoires et d'autres populations, il faudra mieux

Tableau 1 Définition des termes de contrôle, élimination et éradication pour les maladies infectieuses, et leur utilisation dans le contexte du VIH

Terme	Définition pour les maladies infectieuses [18]	Définition rencontrée dans le contexte du VIH
Fin du sida*	Aucune	Aucune
Contrôle	Réduction de l'incidence de l'infection causée par un agent spécifique, de la prévalence, de la morbidité ou mortalité à un niveau acceptable à la suite d'efforts délibérés, mais nécessitant encore des efforts continus pour maintenir la réduction	– Réduire l'incidence du VIH et le nombre de décès liés au VIH de 90 % (Getting to Zero San Francisco) – Nombre annuel de nouvelles infections à VIH inférieur au nombre annuel de décès toutes causes confondues chez les personnes séropositives (PEPFAR)
Élimination	Réduction de l'incidence, pour atteindre zéro, d'une infection causée par un agent spécifique dans une zone géographique délimitée à la suite d'efforts délibérés, mais exigeant tout de même des efforts continus d'intervention	– Réduction de l'incidence de l'infection à VIH à moins de 1 cas pour 1 000 personnes-années [9] – Nombre de contaminations générées par une personne infectée au cours de sa vie (aussi appelé R0) inférieur à 1 [9]
Éradication	Réduction à zéro de l'incidence, dans le monde entier, d'une infection causée par un agent spécifique, interruption complète de la transmission et extinction de l'agent causal afin qu'il n'existe plus dans l'environnement ; les mesures d'intervention ne sont plus nécessaires	Aucune
Extinction	L'agent spécifique n'existe plus ni dans les laboratoires ni dans l'environnement ; les mesures d'intervention ne sont plus nécessaires	Aucune

** Terme utilisé dans le document de référence de l'ONUSIDA mais pas défini [5,17].*
Adapté à partir des références [16,18].

comprendre et surtout réduire ces inégalités. Il faudra également comprendre pourquoi les essais *Test & Treat* menés en population en Afrique subsaharienne ont donné des résultats plus mitigés sur l'incidence du VIH (cf. *chapitres TasP et Test & Treat*). Un autre défi consistera à maintenir sur le long terme, d'une part les personnes séronégatives à risque d'infection dans les programmes de prévention et, d'autre part, les personnes séropositives, dont le nombre grandit chaque année, dans le système de soins. Par ailleurs, aller vers l'élimination du VIH nécessitera : 1) d'adopter des indicateurs « simples » à interpréter, 2) de mettre au point des méthodes et disposer de données pour mesurer ces indicateurs au niveau local, et 3) de définir des objectifs ambitieux à atteindre, avec un équilibre entre des objectifs « globaux », permettant de motiver l'engagement politique et le financement, et des objectifs « locaux » prenant en compte la complexité des épidémies et leurs variations locales [15]. Enfin, il importe aussi dorénavant de développer un consensus sur la terminologie et les définitions permettant de définir le statut de l'épidémie [16,17], dont le contrôle, l'élimination et la fin du sida (*tableau 1*).

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Costagliola D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:294-301.

[2] Supervie V, Breban R. Per sex-act risk of HIV transmission under antiretroviral treatment: A data-driven approach. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;79:440-4.

[3] Eisinger RW, Dieffenbach CW, Fauci AS. HIV viral load and transmissibility of HIV infection: Undetectable equals Untransmittable. *JAMA* 2019;321:451-2.

[4] Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, *et al*. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:793-800.

[5] ONUSIDA. 90-90-90: Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. 2014. [Internet] https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90

[6] Supervie V, Marty L, Lacombe JM, *et al*. FHDH-ANRS CO4 study group. 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.

[7] Hosein SR. Aller au-delà des idées courantes à l'égard de la cascade des soins du VIH. 2016. [Internet] https://www.catie.ca/fr/nouvelles/2016-12-21/aller-dela-idees-courantes-egard-cascade-soins-vih

[8] Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, *et al.* Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern Med* 2015;175:588-96.

[9] 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.

[10] Phillips AN, Cambiano V, Miners A, *et al.* Potential impact on HIV incidence of higher HIV testing rates and earlier antiretroviral therapy initiation in MSM. *AIDS* 2015;29:1855-62.

[11] Scott N, Stoové M, Kelly SL, *et al*. Achieving 90-90-90 human immunodeficiency virus (HIV) targets will not be enough to achieve the HIV incidence reduction target in Australia. *Clin Infect Dis* 2018;66:1019-23.

[12] Scheer S, Hsu L, Schwarcz S, *et al*. Trends in the San Francisco human immunodeficiency virus epidemic in the "Getting to Zero" era. *Clin Infect Dis* 2018;66:1027-34.

[13] Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, *et al.* Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: Testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)? *Euro Surveill* 2017;22:30553.

[14] Grulich AE, Guy R, Amin J, *et al.* Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: The EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e629-e637.

[15] Bhatia T, Enoch J, Khan M, *et al*. Setting targets for HIV/AIDS – What lessons can be learned from other disease control programmes? *PLoS Med* 2019;16:e1002735.

[16] Granich R, Williams B, Montaner J, *et al*. 90-90-90 and ending AIDS: Necessary and feasible. *Lancet* 2017;390:341-3.

[17] Ghys PD, Williams BG, Over M, *et al*. Epidemiological metrics and benchmarks for a transition in the HIV epidemic. *PLoS Med* 2018;15:e1002678.

[18] Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. *Bull World Health Organ* 1998;76:22-5.

Espérance de vie et VIH

Gilles Wandeler

Introduction

Avant l'avènement des traitements antirétroviraux (ARV) modernes, l'épidémie du VIH a eu un impact sans précédent sur l'espérance de vie de nombreuses populations. En Europe et en Amérique du Nord, l'infection par le VIH a principalement affecté les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les personnes s'injectant des drogues, alors qu'en Afrique subsaharienne, c'est l'espérance de vie de la population générale de certains pays qui a chuté de manière drastique. Avec l'accès large aux ARV permettant le contrôle de la réplication virale, cette tendance s'est progressivement inversée, avec une normalisation de l'espérance de vie pour autant que l'accès précoce au traitement ARV soit garanti.
L'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dépend de plusieurs facteurs propres à ce virus, tels que le degré d'immunosuppression, apprécié par le taux de lymphocytes CD4 avant le début du traitement, les antécédents de maladies définissant le sida, les conditions d'accès au traitement ARV et de son initiation, ainsi que de facteurs individuels, tels que le sexe ou le niveau socioéconomique. Au vu du manque de connaissances concernant l'impact du VIH sur la santé de populations infectées vieillissantes, par insuffisance de recul, ainsi que des changements multiples et rapides des modalités de traitement, l'évaluation régulière de l'espérance de vie et sa comparaison avec celle de groupes de personnes non-infectées restent primordiales pour l'orientation des politiques de santé.

Définition et méthodes d'évaluation de l'espérance de vie

L'espérance de vie correspond au nombre moyen d'années qu'une personne d'un certain âge peut s'attendre à vivre, si les conditions actuelles (principalement le taux de mortalité par âge) restaient constantes. Il s'agit donc d'une projection dans le futur de la situation courante. Alors que l'espérance de vie est principalement calculée à partir de la naissance, elle est évaluée à un âge plus élevé au cours de l'infection VIH, dans la mesure où l'infection est le plus souvent acquise pendant ou après l'adolescence. Parce que l'analyse prospective de la mortalité au sein de la majorité d'une population donnée durant plusieurs décennies n'est pas réaliste, différentes méthodes ont été développées afin d'approcher la mesure idéale de l'espérance de vie [1].

La technique la plus courante consiste en l'utilisation de « tables types » de mortalité, basées sur des données de surveillance ou des études de cohortes. Les tables peuvent être « complètes », ou « abrégées » si l'on ne dispose pas d'estimations de mortalité annuelles. Même si ces techniques sont relativement simples à utiliser, elles comportent des limites, dont la principale est l'absence fréquente de la confirmation du statut vital des personnes infectées par le VIH et perdues de vue. Ce phénomène est

particulièrement important dans les pays qui ne bénéficient pas d'un registre national de décès. La mortalité étant *a priori* plus élevée parmi les personnes perdues de vue qu'au sein de la population maintenue dans les soins, ce biais mène à une sous-estimation de la mortalité. D'autre part, ces calculs se basent sur les caractéristiques de personnes ayant accès aux soins, ce qui n'est pas une généralité, surtout dans les pays à ressources limitées où la proportion de personnes non-diagnostiquées reste parfois importante. En outre, les méthodes utilisant les tables types ne permettent pas d'ajuster les estimations pour les cofacteurs les plus importants de risque de mortalité, à la différence des analyses de régression, et doivent donc être interprétées avec prudence. Finalement, ces méthodes ne font pas la différence entre le taux de mortalité élevé pendant la première année de traitement ARV et celui, en général moindre, durant les années suivantes.

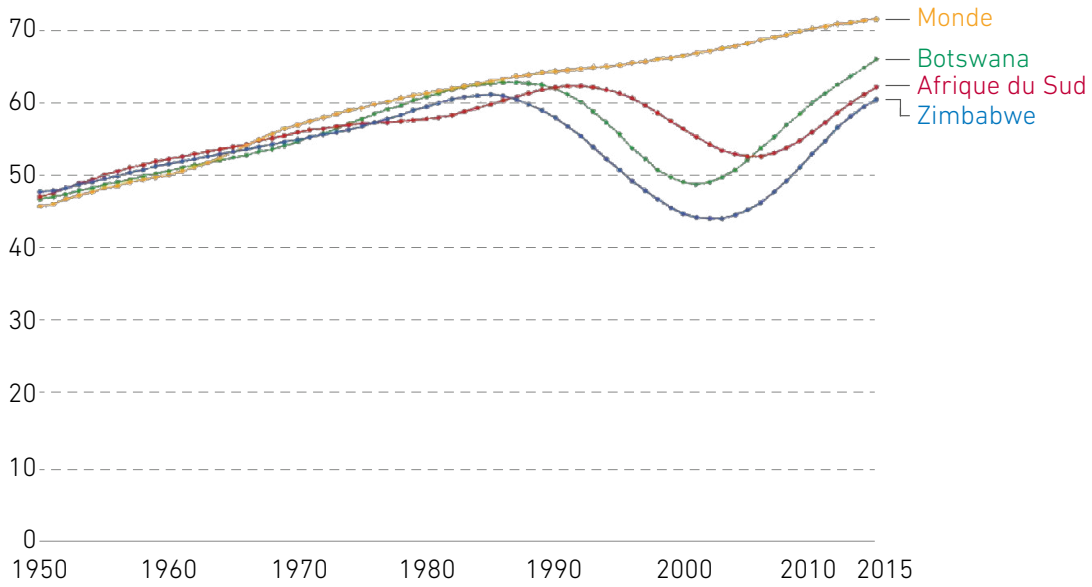
Les meilleures estimations de l'espérance de vie d'une population africaine sous traitement ARV proviennent d'Afrique du Sud et sont basées sur les données du registre populationnel national [2]. Cette situation unique en Afrique, et pas nécessairement généralisable, a permis aux investigateurs de prendre en compte les décès des personnes perdues de vue. De plus, ils ont utilisé un modèle de survie relative afin de pouvoir l'ajuster pour les différences de mortalité selon la durée de suivi.

L'utilisation de modèles mathématiques peut limiter l'impact de certains désavantages liés aux tables types, notamment en permettant l'inclusion de nombreuses variables et la prise en compte de variations temporelles de l'espérance de vie. Par contre, le développement d'un modèle mathématique requiert le choix arbitraire de paramètres et d'hypothèses qui introduisent de l'incertitude dans les résultats. Plusieurs modèles de simulation ont été développés pour décrire l'évolution de l'espérance de vie de populations infectées par le VIH ainsi que son impact sur les coûts de la santé. Une étude française utilisant le modèle américain CEPAC (*Cost-Effectiveness of Preventing AIDS Complication*, https://www.massgeneral.org/mpec/cepac/), a démontré que dans le contexte de la prise en charge de l'infection à VIH, l'augmentation des coûts était principalement due à l'allongement de la survie des PVVIH sous traitement ARV, alors que les coûts annuels par personne restaient relativement stables au fil des années [3].

Espérance de vie avant l'accès aux antirétroviraux

Le nombre de décès liés au VIH a augmenté progressivement durant les années 1980 et 1990, avant d'atteindre son paroxysme au début des années 2000 avec près de 2 millions de décès par an, dont 1,5 million en Afrique subsaharienne. Ainsi l'Afrique du Sud, pays comptant le plus grand nombre d'infections VIH au monde, a rapporté 260000 décès liés au VIH en 2005 (données ONUSIDA 2018, https://www.unaids.org/fr). Cette mortalité élevée, qui augmentait chaque année depuis plus d'une décennie, a eu un impact certain sur l'espérance de vie de nombreuses populations de pays à forte prévalence du VIH. Par exemple, l'espérance de vie au Zimbabwe, très fortement touché par l'épidémie avec une incidence de près de 10 nouveaux cas d'infection à VIH par 1000 personnes-années en 2005, a chuté drastiquement entre 1990 et 2004, année de l'introduction à large échelle de traitements ARV (*figure 1*). Une situation similaire a pu être observée dans la plupart des pays d'Afrique australe et de l'Est.

Figure 1 Espérance de vie à la naissance dans trois pays parmi les plus touchés par l'épidémie du VIH



Source : UN Population Division. https://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/

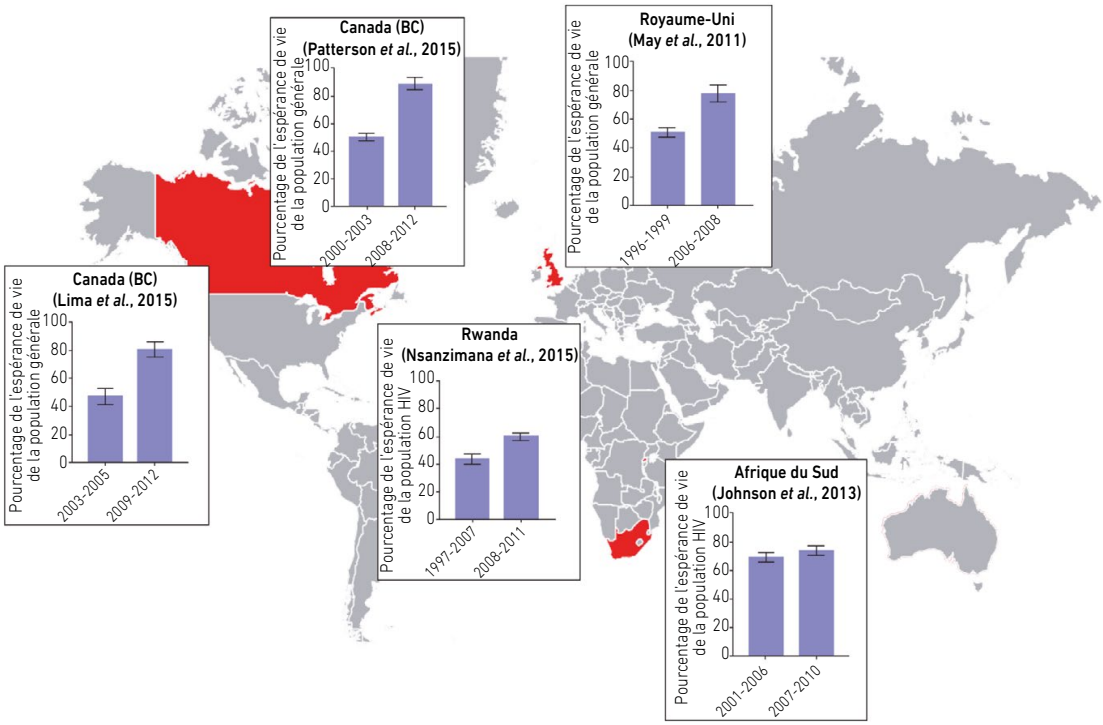
Espérance de vie à l'ère des antirétroviraux

L'accès aux traitements ARV combinés a permis d'améliorer très rapidement et de manière très marquée l'espérance de vie des PVVIH à travers le monde. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, celle-ci s'est rapprochée progressivement de l'espérance de vie de la population générale. Même dans certains pays très touchés par l'épidémie, comme l'Afrique du Sud, la mortalité des personnes sous traitement ARV a diminué de manière similaire à ce qui a été décrit au sein de cohortes en Amérique du Nord [4]. Une récente méta-analyse incluant 10 études publiées entre 2006 et 2015 a évalué l'impact de facteurs démographiques et cliniques sur l'espérance de vie de populations infectées par le VIH [5]. La *figure 2* montre la nette augmentation de l'espérance de vie à l'âge de vingt ans, comparée aux populations VIH-négatives, entre les périodes pré et post ARV, dans toutes les régions étudiées. Par contre, des différences importantes persistent entre les régions, avec notamment un déficit important au sein de populations infectées par le VIH en Afrique subsaharienne, comme par exemple au Rwanda (*figure 2*).

Qui sont les laissés-pour-compte ?

Malgré les améliorations de l'espérance de vie globale de la population infectée par le VIH après l'introduction des traitements ARV, les progrès restent timides au sein de certaines sous-populations. C'est le cas des populations clés qui ont le moins bénéficié de l'implémentation des traitements ARV ces dernières années, comme les usagers de drogues injectables au Nord et, au Sud, les personnes avec un accès limité aux services de santé. Ainsi, la cohorte multi-sites nord-américaine NA-ACCORD a mis en évidence une amélioration modeste de l'espérance de vie chez les usagers de drogues injectables, les minorités ethniques et les patients ayant débuté leur traitement ARV avec un taux

Figure 2 Évolution de l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH et débutant un traitement antirétroviral à l'âge de vingt ans



Source : [5].

de CD4 bas [6]. Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre collaboration multi-cohortes de pays du Nord, ART-CC, dans laquelle la mortalité durant les trois premières années de traitement a rapidement diminué dans tous les sous-groupes de patients entre 1996 et 2010, sauf chez les usagers de drogues injectables [7].

En Afrique subsaharienne, des données récentes montrent que l'espérance de vie des PVVIH pourrait se rapprocher de celle de la population générale, pourvu que le traitement ARV soit débuté précocement. En revanche, la pénalisation en termes d'espérance de vie est lourde pour les personnes dont le traitement est initié à un stade avancé de la maladie : l'espérance de vie d'une femme de 20 ans en Afrique du Sud est de 43 ans si son taux de CD4 au début du traitement est supérieur à 200 cellules par µL, alors qu'elle est de 30 ans avec des CD4 < 50 cellules par µL [2]. En résumé, même si ces résultats suggèrent la possibilité d'obtenir des avancées similaires entre les pays du Nord et du Sud, ils ne s'appliquent pas aux contextes où l'accès aux traitements ARV est difficile. De plus, les nombreuses barrières structurelles et socioculturelles à l'accès aux soins restent un défi majeur pour l'amélioration globale de l'espérance et de la qualité de vie des PVVIH.

Nouveaux enjeux et intérêt d'un suivi continu de l'espérance de vie

Les déterminants de l'espérance de vie changent. Alors que, dans de nombreuses régions du monde, la majorité des PVVIH sont aujourd'hui sous traitement ARV, les disparités économiques et sociales prennent une part plus importante dans la survie et la qualité de vie. Comme décrit plus haut dans le contexte africain, les différences d'accès au dépistage du VIH et aux soins jouent aussi un rôle dans les pays à hauts revenus. En Europe, près de la moitié des PVVIH sont encore prises en charge avec un taux de CD4 < 350 cellules par µL. Cette proportion est, notamment, très élevée parmi les personnes migrantes originaires d'Afrique subsaharienne [8]. En Suisse, une étude nationale comparant l'espérance de vie entre les PVVIH et la population générale a montré que les personnes se présentant tardivement aux soins (CD4 < 200 cellules par µL ou avec une maladie définissant le sida) avaient une espérance de vie moins élevée que les autres patients, indépendamment de la période d'observation [9]. De plus, cette étude montre une association forte entre le niveau d'éducation et l'espérance de vie, témoignant du lien étroit entre la situation socioéconomique d'une personne et des facteurs de risque directs de mortalité tels que l'accès aux soins insuffisant, l'utilisation de drogues injectables ou le dépistage tardif du VIH.
Les PVVIH sont plus à risque que la population générale de présenter des comorbidités ayant un impact sur la mortalité, telles que les pathologies cardiovasculaires ou une co-infection par les hépatites virales B et C. Dans la cohorte VIH Suisse, une consommation active de tabac réduit l'espérance de vie de dix ans par rapport à celle des participants non-fumeurs (49 *vs* 59 ans) [9]. Dans une étude comparant l'espérance de vie des PVVIH à celle de la population générale de Colombie Britannique au Canada, la forte prévalence d'infections par le virus de l'hépatite C ainsi que les fréquentes affections rénales au sein de la population infectée par le VIH contribuent à sa faible espérance de vie [10].

Malgré l'augmentation constante du nombre de personnes bénéficiant d'un traitement ARV dans le monde, les nombreuses barrières socioculturelles et structurelles menaçant l'accès aux soins de populations vulnérables expliquent les inégalités en termes d'espérance de vie observées. Outre la mise rapide sous traitement ARV, l'adoption de stratégies permettant le dépistage d'un plus grand nombre de personnes et leur maintien dans les soins est indispensable pour améliorer la survie de toutes les PVVIH. La prévention des déterminants des comorbidités, comme les programmes d'arrêt du tabac, est essentielle. Si de nombreuses études ont évalué la mortalité à court terme de populations débutant un traitement ARV, les données concernant l'espérance de vie d'une population affectée à un moment précis sont encore rares. L'estimation de l'espérance de vie représente un excellent moyen de suivre l'évolution de l'état de santé d'une population et d'évaluer l'efficacité de stratégies de santé publique ; il est primordial que ces analyses figurent dans les plans d'évaluation des programmes de santé des différents pays pour guider les efforts visant à l'élimination globale du VIH.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: Recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:17-25.

[2] Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, *et al.* Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: Collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med* 2013;10:e1001418.

[3] Sloan CE, Champenois K, Choisy P, *et al.* Newer drugs and earlier treatment: impact on lifetime cost of care for HIV-infected adults. *AIDS* 2012;26:45-56.

[4] Boulle A, Schomaker M, May MT, *et al.* Mortality in patients with HIV-1 infection starting antiretroviral therapy in South Africa, Europe, or North America: A collaborative analysis of prospective studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001718.

[5] 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;11:492-500.

[6] Samji H, Cescon A, Hogg RS, *et al*. Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013;8:e81355.

[7] Antiretroviral Therapy Cohort C. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4:e349-e356.

[8] Hachfeld A, Darling K, Calmy A, *et al.* Why do sub-Saharan Africans present late for HIV care in Switzerland? *HIV Med* 2019;20:418-23.

[9] Gueler A, Moser A, Calmy A, *et al.* Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: Matched comparison with general po*pulation. AIDS* 2017;31:427-36.

[10] Hogg RS, Eyawo O, Collins AB, *et al.* Health-adjusted life expectancy in HIV-positive and HIV-negative men and women in British Columbia, Canada: A population-based observational cohort study. *Lancet HIV* 2017;4:e270-e276.

Risque de comorbidités

Linda Wittkop, Fabrice Bonnet

Introduction

Depuis l'introduction des traitements antirétroviraux (ARV) efficaces, l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a augmenté de manière considérable et rejoint aujourd'hui celle de la population générale chez les personnes ayant un traitement bien conduit, un ARN-VIH indétectable et des taux de CD4 supérieurs à 500 cellules/mm^3 [1]. En 2016, dans les pays développés, 31 % des PVVIH étaient âgées de plus de 50 ans – en France plus de la moitié – et ce pourcentage va augmenter. Plusieurs études épidémiologiques montrent que l'infection par le VIH est associée à une probabilité plus élevée de fragilité, de fractures osseuses, de diabète et d'infarctus du myocarde. De plus, d'autres études rapportent que des comorbidités liées à l'âge (diabète, maladies cardiovasculaires, ostéoporose, cancer non-sida, maladies hépatiques et rénales ainsi que de la multimorbidité) apparaissent à un âge plus jeune que dans la population générale. Aujourd'hui, les raisons de ce risque plus élevé de comorbidité ne sont pas encore complètement élucidées. Sont discutés : un état d'inflammation et de sénescence cellulaire plus élevé, les effets métaboliques de certains traitements ARV, une proportion de co-infections virales plus élevée (VHC, VHB, mais aussi CMV ou HPV) et une proportion plus élevée qu'en population générale de personnes cumulant d'autres facteurs de risque tels que la consommation de tabac, d'alcool et d'autres toxiques ou des conditions de vie plus précaires [2]. Même si la prévalence des comorbidités liées à l'âge a augmenté dans les dernières années, le rôle propre de l'infection par le VIH dans l'accélération ou l'accentuation de leur développement reste peu clair [3].

Maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont devenues une des causes de mortalité les plus fréquentes chez les PVVIH dans les pays développés. Parmi les sujets ayant débuté un traitement ARV entre 1996 et 1999 et ayant survécu au moins 10 ans, les MCV représentent la troisième cause de décès (6,5 %) selon des données de l'étude intercohorte ART-CC (Europe et Amérique du Nord) [4]. En France, elles représentaient la quatrième cause de mortalité en 2010 et comptaient pour 10 % des décès chez les sujets infectés par le VIH [5]. Une revue systématique et une méta-analyse récente incluant plus de 790 000 sujets infectés par le VIH, avec 3,4 millions de personnes-années (PA) de suivi, montrent une incidence des MCV de 62 pour 100 000 PA, deux fois plus élevée qu'en population générale [6]. Une étude de la cohorte Kaiser Permanente, portant sur près de 25 000 PVVIH suivies en Californie entre 1996 et 2011, a montré que le risque relatif ajusté d'infarctus du myocarde chez les PVVIH par rapport à la population générale a cependant significativement diminué au cours du temps, pour devenir équivalent à celui de la population générale sur la dernière

période de l'étude (RR 1,0 ; IC 95 % 0,7-1,4 pour les années 2010-2011). De même, en France, chez les PVVIH dont la virémie VIH est indétectable et les CD4 > 500/mm^3, le risque ne semble plus supérieur à celui de la population générale dans la dernière période d'analyse.

Maladies rénales

La prévalence des troubles rénaux est plus élevée chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH. Dans l'étude de la cohorte AGEhIV incluant d'une part des sujets infectés et non infectés par le VIH de plus de 45 ans, l'infection par le VIH était associée à une prévalence plus élevée d'un eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 (4,7 % chez les PVVIH *versus* 2,0 % chez les non-VIH), d'albuminurie (24,4 % chez les PVVIH *versus* 5,6 % chez les non-VIH) et d'une dysfonction rénale tubulaire proximale (40,1 % chez les PVVIH *versus* 8,6 % chez les non-VIH). Une diminution plus rapide de l'eGFR était retrouvée chez les PVVIH sur un suivi de 4 ans [7]. En France, des données issues de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine montrent une prévalence d'un eGFR < 60 ml/min de 5,4 % et une incidence de maladie rénale chronique de 9,5 par 1 000 PA. Outre les facteurs de risque classiques (âge, hypertension artérielle, diabète, sexe féminin, origine ethnique africaine ou antillaise, co-infection par les virus des hépatites), des facteurs liés à l'infection par le VIH comme le stade sida, un nadir de CD4 bas ou une exposition prolongée à certains ARV (ténofovir, indinavir ou atazanavir) sont associés à un risque plus élevé de maladie rénale chronique.
À l'inverse, la néphropathie associée au VIH (*HIV-associated nephropathy* – HIVAN) est devenue beaucoup plus rare avec l'utilisation des multithérapies ARV précoces, mais elle est encore présente, en particulier chez les patients vus à un stade tardif ou chez les personnes en rupture de soins.

Troubles neurologiques et cognitifs

La prévalence des troubles cognitifs chez les PPVIH, mal définie, varie entre 5 et 48 % selon les études, les populations et les critères utilisés. En utilisant les mêmes critères sur une population contrôle, 1 à 36 % des sujets présentent des troubles cognitifs, ce qui démontre le manque de sensibilité ou de spécificité des critères diagnostiques proposés à l'heure actuelle.
La classification HAND (*HIV-associated neurocognitive disorders*) a été élaborée en 2007, selon les critères de Frascati. Elle distingue trois niveaux de gravité croissante en fonction des résultats obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique détaillée et de l'aptitude aux activités de la vie quotidienne :
1) déficit cognitif asymptomatique (*asymptomatic neurocognitive impairment* – ANI), défini par une diminution de plus d'un écart-type dans au moins deux domaines cognitifs mais sans retentissement sur la vie quotidienne ;
2) trouble cognitif modéré (*mild neurocognitive disorder* – MND), répondant aux critères de l'ANI mais associés à un retentissement sur la vie quotidienne ;
3) démence associée au VIH (*HIV-associated dementia* – HAD), définie par une diminution d'au moins deux écarts-types dans au moins deux domaines cognitifs, avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.
Si la réplication du virus non contrôlée est associée à un risque accru de troubles neurocognitifs, l'incidence de la démence liée au VIH a drastiquement diminué depuis

l'avènement des multithérapies ARV suppressives. D'autres facteurs doivent être pris en compte dans le bilan des troubles neurocognitifs, tels que la consommation de produits psychoactifs, les troubles psychiatriques, les antécédents de pathologie cérébrale (traumatisme crânio-encéphalique, infections opportunistes…), la co-infection par le VHC, l'existence d'un diabète, d'un syndrome métabolique ou d'un syndrome d'apnée du sommeil, et surtout la pathologie cérébrovasculaire, incluant la maladie des petits vaisseaux [8,9]. Le rôle des ARV dans la survenue des troubles neurocognitifs a été régulièrement évoqué mais jamais confirmé à ce jour.

Cancers

Cancers classant sida

Les trois cancers classant sida (sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien et cancer du col utérin) sont respectivement causés par les virus HHV-8, Epstein-Barr Virus et Human Papilloma Virus (HPV). La survenue de ces trois cancers est très liée à une perte de contrôle immunologique de ces infections par des virus oncogènes. Si depuis l'introduction des ARV, l'incidence de ces trois cancers a largement diminué, leur risque reste toujours plus élevé chez les PVVIH comparé à celui de la population générale. En France, dans la cohorte ANRS CO4 FHDH, les incidences du sarcome de Kaposi, du lymphome non hodgkinien et du cancer du col étaient respectivement de 2,3, 2,1 et 0,9 par 1 000 PA. Les incidences du sarcome de Kaposi et du cancer du col présentent par ailleurs d'importantes disparités régionales, allant de 52 pour 100 000 en Asie à 280 pour 100 000 en Afrique pour le sarcome de Kaposi, et de 66 pour 100 000 en Europe à 447 pour 100 000 en Afrique du Sud pour le cancer du col [10,11].

Cancers non-classant sida

Le risque de développer un cancer non-classant sida est environ deux fois plus élevé chez les PVVIH que dans la population générale, mais variable selon le type de cancer étudié et la présence d'autres facteurs de risque dans la population générale (c'est-à-dire prévalence des virus oncogène ou tabagisme) [12]. Le plus fréquent des cancers non-classant est le cancer du poumon, avec un risque deux fois plus élevé chez les PVVIH comparé à la population générale. Celui d'un carcinome hépatocellulaire est trois à six fois plus élevé chez les PVVIH comparé à la population générale, en raison d'une prévalence plus élevée de co-infection par le VHB ou le VHC, de l'immunosuppression causée par le VIH lui-même ou de l'exposition plus fréquente à des substances toxiques telles que l'alcool.
Le cancer anal, très rare dans la population générale, a chez les PVVIH une incidence de 10 à 24 par 100 000 PA, soit un risque 20 à 50 fois plus élevé chez les PVVIH par rapport à la population générale.

Troubles osseux

Les troubles osseux tels que l'ostéopénie et l'ostéoporose sont plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale. Cela est dû, entre autres, à une fréquence plus élevée des facteurs de risque pour des troubles osseux chez les PVVIH (c'est-à-dire tabagisme, consommation d'alcool), mais aussi en lien avec le VIH (c'est-à-dire type de

traitement ARV, inflammation chronique). Les risques de fracture de fragilité et de fracture dans leur ensemble sont également significativement plus élevés chez les PVVIH. Une méta-analyse incluant 13 études, dont 7 avec un groupe de sujets non infectés par le VIH, a montré un risque accru de 35 % pour les fractures de fragilité et de 58 % pour les fractures dans leur ensemble [13].

Infections non-classant sida

Les infections bactériennes constituent la deuxième cause de mortalité hospitalière chez les PVVIH dans le monde entier, après les maladies liées au sida. En France, dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, les infections non liées au sida représentaient plus de 25 % des causes d'hospitalisations chez les PVVIH au début des années 2000. Si leur incidence a significativement baissé grâce à l'amélioration du statut immunologique des personnes sous traitement, avec une diminution des hospitalisations pour pneumonie, le risque reste 6 à 8 fois plus élevé chez les PVVIH que dans la population non-VIH dans des contextes comparables. Il faut rappeler l'importance de la vaccination anti-pneumococcique chez tous les PVVIH.

La co-infection par le VHC ou le VHB

Au niveau mondial, 2,3 et 2,7 millions de personnes infectées par le VIH sont, respectivement, co-infectées par le VHC ou le VHB [14].
Globalement, la prévalence du VHB chez les personnes infectées par le VIH est de 7 %, distribuée de manière similaire entre les personnes sans comportement à risque (6,6 %) ou avec comportement à risque, telles que les usagers de drogues injectables (UDI) (7,0 %) ou les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) (6,1 %) [14]. Il est à noter que 71 % des personnes co-infectées par le VIH et le VHB vivent en Afrique subsaharienne. En France, la prévalence d'une co-infection VHB active (présence de AgHBs ou d'ADN-VHB) est également estimée autour de 7 %.
Dans le monde, la prévalence de la co-infection par le VHC chez les PVVIH est estimée à 6,2 %, allant de 4,0 % chez les sujets hétérosexuels à 6,4 % chez les HSH et jusqu'à 82,4 % chez les UDI [15]. En France, environ 16-18 % des PVVIH sont co-infectées par le VHC, avec des prévalences variant de 13 % chez les HSH ou 19 % chez les hétérosexuels à 63 % chez les usagers de drogues.
Les co-infections par le VHC ou le VHB ont été associées à une progression plus rapide de l'hépatite chronique ainsi qu'à une mortalité hépatique plus élevée comparée à celles des personnes mono-infectées par le VHC ou le VHB.
Compte tenu de l'efficacité du ténofovir, doublement actif sur le VIH et le VHB, les personnes co-infectées VIH-VHB recevant un traitement ARV contenant le ténofovir ne présentent plus de sur-risque de mortalité, comparées à celles mono-infectées par le VIH. En France, une combinaison de traitements ARV contenant le ténofovir (en combinaison avec l'emtricitabine et la lamivudine) est recommandée pour toutes les personnes co-infectées par le VIH et VHB, afin d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN-VHB et de limiter la progression de la maladie hépatique.
Depuis l'arrivée des antiviraux à action directe sur l'hépatite C, le taux de guérison pour le VHC est similaire chez les sujets co-infectés VIH-VHC, supérieur à 90 %. Enfin, une étude récente montre que les personnes co-infectées VIH-VHC cirrhotiques n'ont plus de sur-risque de carcinome hépatocellulaire ou de maladie hépatique très avancés

comparées à des personnes mono-infectées VHC cirrhotiques. Cependant, la mortalité reste plus élevée chez les personnes co-infectées VIH-VHC [16].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4:e349-356.

[2] Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-33.

[3] Sabin CA, Reiss P. Epidemiology of aging with HIV: What can we learn from cohorts? *AIDS* 2017;31Suppl2:S121-8.

[4] Trickey A, May MT, Vehreschild J, *et al.* Cause-specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PloS One* 2016;11:e0160460.

[5] Morlat P, Roussillon C, Henard S, *et al*. Causes of death among HIV-infected patients in France 2010 (national survey): Trends since 2000. *AIDS* 2014;28:1181-91.

[6] Shah ASV, Stelze D, Lee KK, *et al*. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation* 2018;138:1100-12.

[7] Kooij KW, Vogt L, Wit FWNM, *et al*. Higher prevalence and faster progression of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected middle-aged individuals compared with human immunodeficiency virus-uninfected controls. *J Inf Dis* 2017;216:622-31.

[8] Bonnet F, Amieva H, Marquant F, *et al*. Cognitive disorders in HIV-infected patients: Are they HIV-related? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, Bordeaux, France, 2007-2009. *AIDS* 2013;27:391-400.

[9] Moulignier A, Savatovsky J, Assoumou L, *et al.* Silent cerebral small-vessel disease is twice as prevalent in middle-aged individuals with well-controlled, combination antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus (HIV) than in HIV-uninfected individuals. *Clin Infect Dis* 2018;66:1762-9.

[10] Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, *et al.* Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer* 2019. doi 10.1002/iij.32260.

[11] AIDS-defining Cancer Project Working Group for IeDEA and COHERE in EuroCoord. A comparison of Kaposi sarcoma risk in human immunodeficiency virus-positive adults across 5 continents: A multiregional multicohort study. *Clin Inf Dis* 2017;65:1316-26.

[12] Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The pattern of Non-AIDS-defining cancers in the HIV population: Epidemiology, risk factors and prognosis. A review. *Curr HIV Res* 2019;7:1-12.

[13] Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, *et al*. Incident fractures in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1949-57.

[14] Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[15] Platt L, Easterbrook P, Gower E, *et al*. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:797-808.

[16] Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, *et al*. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) co-infected patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. *Hepatology* 2019;70:939-54.

Place des cohortes dans la connaissance de l'infection VIH

Sophie Grabar

Qu'est-ce qu'une cohorte ?

Une cohorte est la réunion d'un groupe de sujets partageant un ensemble de caractéristiques et suivis longitudinalement à l'échelle individuelle selon un protocole préétabli. Outil essentiel de l'épidémiologie, l'enquête de cohorte repose donc sur la collecte d'informations concernant des caractéristiques ou des expositions de sujets suivis dans le temps et recueillies avant l'apparition des effets analysés.

Les cohortes appartiennent au domaine des études observationnelles, comme les études cas-témoins, autre schéma d'étude souvent utilisé en épidémiologie. Elles se distinguent des études dites « interventionnelles » dont font partie les essais contrôlés, randomisés qui sont la méthodologie de référence en matière d'évaluation de l'effet des traitements, grâce notamment à la randomisation et éventuellement à l'évaluation en double aveugle de l'intervention. Cependant, pour des raisons éthiques ou pratiques, toutes les expositions ne peuvent pas faire l'objet d'une expérimentation avec tirage au sort. Les cohortes sont conçues pour répondre à des questions de recherche clinique ou biologique qui peuvent évoluer avec le temps.

Ce chapitre vise à présenter différents champs dans lesquelles les cohortes ont contribué de manière significative à la connaissance de l'infection par le VIH (*figure 1*). Ces exemples, bien entendu non exhaustifs, porteront essentiellement sur l'infection VIH chez l'adulte. Il convient cependant de souligner le rôle considérable qu'ont eu les cohortes dans l'infection pédiatrique pour en décrire l'histoire naturelle, les mécanismes et le moment de la transmission materno-fœtale, l'efficacité des traitements sur l'amélioration du pronostic des enfants infectés ou encore la surveillance des effets de l'exposition *in utero* aux traitements ARV.

Cohortes et infection par le VIH : un peu d'histoire et identification de marqueurs pronostiques

Très tôt après le début de l'épidémie de l'infection par le VIH, des études de cohorte ont été mises en place dans des populations à risque, permettant d'estimer la prévalence, l'incidence et la durée d'incubation en histoire naturelle, c'est-à-dire en l'absence de traitement. Ce sont en fait les données de cohortes de patients homo/bisexuels inclus dans des essais vaccinaux contre l'hépatite B avant 1980, qui ont permis d'estimer de manière fiable la durée médiane d'incubation par le VIH à 10 ans [1]. Les cohortes dites prévalentes, dans lesquelles la date d'acquisition de l'infection est inconnue, posent en effet des problèmes méthodologiques très bien conceptualisés dès la mise en place des premières cohortes VIH [2].

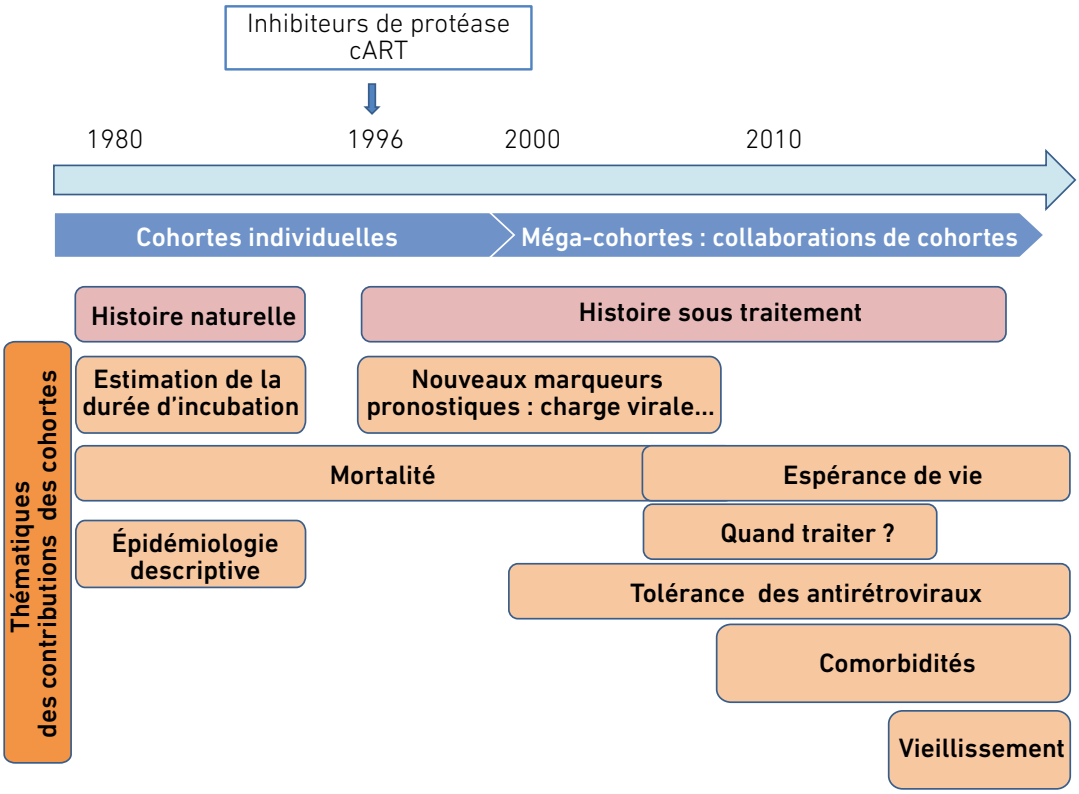
L'une des premières d'entre elles, en partie prévalente et en partie incidente, est la cohorte américaine MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*) [3], qui a inclus dès 1984 dans quatre métropoles américaines 4954 hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), certains infectés par le VIH et d'autres non. L'une des forces de la MACS a reposé sur l'existence de ce groupe contrôle ayant les mêmes risques que le groupe des HSH infectés par le VIH. Ces deux groupes ont été suivis tous les six mois à l'aide de questionnaires détaillés à la fois cliniques et comportementaux qui se sont enrichis au cours du temps. Des prélèvements biologiques étaient réalisés, permettant la constitution d'une biothèque. Initialement conçue pour étudier l'histoire naturelle de l'infection à VIH et en identifier les facteurs de risque et les manifestations cliniques, la MACS aura permis de décrire l'histoire naturelle et sous traitement de ses participants et d'identifier les marqueurs pronostiques. C'est, en effet, à partir de la MACS que le rôle pronostique majeur de la charge virale plasmatique (ARN VIH) a été mis en évidence en 1996. Grâce à un suivi mené sur une période de 10 ans de 1604 hommes inclus dans la MACS et à l'utilisation des biothèques ainsi collectées et stockées, la supériorité de la charge virale plasmatique étudiée parmi différents marqueurs plasmatiques testés comme marqueurs pronostiques a été clairement démontrée ; en revanche, le pronostic clinique des personnes infectées (progression vers le sida et le décès) était mieux prédit par l'association de deux marqueurs, la charge virale et le taux de lymphocytes T CD4+ circulants [4].

Par la suite, ce seront des « cohortes cliniques », c'est-à-dire des cohortes de patients suivis dans le système de soin, dont les visites sont déterminées par leurs besoins cliniques, qui exploreront ces marqueurs. Ainsi, les travaux menés dans la cohorte hospitalière française ANRS CO4 FHDH [5,6] ont montré que, quelle que soit la réponse virologique obtenue six mois après l'initiation des ARV, les patients ayant une réponse immunologique satisfaisante avaient le même risque de progression vers le sida ou le décès. En revanche, les non-répondeurs virologiques à six mois avaient le pronostic le plus défavorable, soulignant l'intérêt de suivre ces deux marqueurs pour la réponse aux traitements.

Devenir à long terme : pronostic clinique ?

Les études de cohorte, de par leur suivi prolongé, ont permis l'étude sur le long terme du devenir des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Avec l'arrivée des ARV hautement actifs en 1996, l'évolution de l'infection a été profondément modifiée. L'impact des nouveaux ARV a pu être mesuré très tôt dans les cohortes. Ainsi, à partir de la cohorte suisse (Swiss Hiv Cohort), Egger *et al* [7] ont montré dès 1997 que chez les patients inclus en 1995-1996, comparativement à ceux inclus en 1988-1990, le risque de décès avait baissé de 62 % et le risque de progression vers un nouvel événement sida de 73 %. Rapidement, avec cette baisse spectaculaire des infections opportunistes et des décès, les événements cliniques sont devenus trop rares pour être étudiés dans les essais cliniques, qui se fonderont alors sur des critères de substitution tels que la charge virale plasmatique. Les données provenant d'études de cohorte de grande ampleur ont aussi permis de confirmer, à l'échelle des populations et sur le long terme, les bénéfices cliniques observés dans les essais thérapeutiques sur des critères de substitution évalués après des périodes de suivi beaucoup plus courtes. De plus, les cohortes ont permis l'étude de l'efficacité en « vie réelle », c'est-à-dire de l'efficacité sur des populations moins sélectionnées que dans les essais cliniques.

Figure 1 Les principaux apports des cohortes



cART : traitements antirétroviraux combinés.

À partir des années 2000, les évènements cliniques étant devenus rares, il faudra des collaborations de cohortes pour pouvoir les étudier individuellement. Ainsi, par exemple, la collaboration de cohortes majoritairement européennes *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* (ART-CC) [8] a pu estimer avec davantage de précision que les cohortes individuelles le pronostic à trois ans [9] puis à cinq ans de patients initiant un traitement ARV [10]. À partir de données issues de 12 cohortes, dont deux françaises, et des données de plus de 20 000 patients (dont 42 % en France), ce groupe international d'investigateurs a montré que le taux de CD4 à l'initiation des ARV était un facteur pronostique important de progression clinique et a développé un score pronostique fondé sur des données à l'initiation du traitement. Ainsi, une charge virale élevée, un âge avancé, une infection acquise par injection de drogue et un antécédent de pathologie classant sida lors de l'initiation des traitements ARV étaient des facteurs de mauvais pronostic. Selon la combinaison de ces facteurs, le risque de progression vers le sida ou le décès à 5 ans des PVVIH variait entre 5,6 et 77 % [10].

Parmi les travaux de cohorte qui ont compté, un travail réunissant deux grandes collaborations de cohortes, ART-CC au Nord et ART-LINC au Sud, a contribué au plaidoyer sur le bénéfice de la gratuité des ARV. Comparant la mortalité entre pays à haut et bas revenus, cette analyse a montré que les PVVIH des pays à bas revenus avaient un risque accru de mortalité surtout la première année mais que, dans ces pays, la gratuité des ARV étaient associée à une réduction du risque de décès de 75 % comparativement aux zones où les ARV étaient payants [11].

Mortalité et espérance de vie

Un indicateur important en santé publique, qui a pu être estimé à partir de données de cohortes soulignant les bénéfices des traitements ARV est l'espérance de vie [12,13]. Ainsi, d'après les données régulièrement actualisées de la collaboration ART-CC, un patient ayant débuté un traitement ARV en 2003-2005 avait une espérance de vie plus longue de 13 ans qu'un patient l'ayant débuté en 1996-1999 [12]. L'espérance de vie avoisine maintenant celle de la population générale si, un an après avoir initié les traitements ARV, les CD4 sont à plus de 350/mm^3 [13]. Des travaux récents ont montré que la différence qui persiste entre les PVVIH et la population générale est principalement expliquée par les inégalités sociales et la consommation de tabac [14,15].

Devenir à long terme : quand traiter ?

En clinique, le débat a longtemps porté sur la question de savoir quand initier un traitement ARV, question essentielle pour la prise en charge des PVVIH. En l'absence de résultats définitifs d'essais randomisés, qui ne seront disponibles qu'en 2015 aux États-Unis, en Europe et en Afrique [16,17], plusieurs cohortes indépendantes, avec des méthodologies différentes, ont permis d'avancer entre-temps sur cette question et contribué à améliorer la prise en charge des PVVIH en faisant évoluer les recommandations sur l'usage des ARV [18,19]. La Collaboration ART-CC, avec des méthodes dites causales, a montré que le fait de retarder la mise au traitement jusqu'à ce que les CD4 atteignent 350 cellules/mm^3 était associé à un risque accru de progression clinique [19]. Publiés en 2009, ces résultats ont été intégrés aux recommandations internationales la même année. Un débat persistait néanmoins pour savoir s'il fallait traiter à plus de 500/mm^3, suscitant de nouveaux travaux à partir des données de cohortes [20]. C'est essentiellement sur la base de leurs résultats qu'en 2013, les recommandations françaises préconisaient pour la première fois de traiter tous les PVVIH [21]. Il faudra attendre 2015 avec les résultats des essais START [16] et TEMPRANO [17] pour qu'il en soit de même dans les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, alors que des analyses réalisées sur des données de cohortes d'Afrique subsaharienne [22], notamment dans la collaboration inter-cohorte IeDEA (*The International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS*) [23], suggéraient aussi fortement que le traitement ARV universel était la meilleure option. D'autres arguments montrant des effets bénéfiques de l'initiation précoce des ARV sur le réservoir viral sont venus de la cohorte ANRS CO6 PRIMO. Cette cohorte française, initiée en 1996 et incluant encore aujourd'hui des patients au stade de la primo-infection, a permis de montrer que plus les ARV sont initiés précocement après le diagnostic de primo-infection, plus le réservoir viral mesuré par ADN VIH cellulaire décroît [24]. Ainsi, le bénéfice de l'initiation précoce persiste cinq ans après le début du traitement.

Devenir à long terme : comorbidités non-sida et surveillance des complications des antirétroviraux

Avec la baisse d'incidence des pathologies classant sida, les études de cohorte sont essentielles pour étudier d'autres pathologies potentiellement associées à l'immunodépression ou à l'utilisation des ARV, pour lesquelles un suivi long est nécessaire.

Tolérance à long terme des antirétroviraux et pathologies cardiovasculaires

Les études de cohorte, qui suivent dans les conditions de la vie réelle de grands nombres de patients, sont essentielles pour étudier d'éventuels effets délétères liés à l'exposition aux ARV. C'est ainsi que la suspicion d'un rôle néfaste des inhibiteurs de protéase (IP) dans la survenue de pathologies cardiovasculaires a été l'objet d'un intérêt particulier dans les études de cohorte. Pour y répondre, de nouveaux dispositifs d'observation ont été conçus, comme la cohorte D:A:D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*) initiée en 1999 et qui avait spécifiquement pour objectif l'étude des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires [25], ou la cohorte française ANRS CO8 APROCO qui a débuté en 2003 et s'intéressait plus spécifiquement à la tolérance à long terme des traitements utilisant la classe des IP [26]. D'autres approches, comme des études cas-témoins nichées au sein des cohortes existantes, ont également été proposées [27]. Ces travaux ont montré que, comparativement à la population générale, les PVVIH sont à risque élevé de pathologies cardiovasculaires en raison de l'interaction complexe entre facteurs de risque traditionnels, infection VIH et exposition à des molécules ARV comme certains IP de première génération [28]. Ces travaux restent toujours d'actualité avec les nouveaux ARV, comme par exemple les inhibiteurs d'intégrase.

Cancers et infection par le VIH

De nombreux travaux issus des cohortes suivies en Europe, en Amérique ou en Afrique subsaharienne ont montré le rôle majeur de l'immunodépression sur le risque de cancer [29] et le sur-risque de cancers parmi les PPVIH en comparaison avec la population générale, tant pour les cancers classant sida que pour les cancers non-classant, même si l'effet varie selon le type de cancer [30-32]. Dans les pays du Nord, les taux d'incidence de la plupart des cancers ont cependant baissé entre 1996 et 2012 [30]. Chez les PVVIH dont l'immunité a été restaurée par les ARV, certains travaux ont montré que les risques de cancer du poumon et de lymphomes malins non hodgkiniens ne sont plus différents de ceux observés en population générale [32]. Les tendances évolutives de l'incidence des cancers devront encore être explorées avec plus de recul et pour la période la plus récente où les ARV ont été initiés précocement.

Que pouvons-nous encore apprendre des cohortes ?

Depuis plus de 30 ans, les cohortes ont donc joué un rôle fondamental dans nombre de domaines sur la connaissance de l'infection par le VIH/sida. Grâce à l'augmentation de l'accès aux ARV et de leur efficacité, qui a eu pour conséquence l'allongement de l'espérance de vie des PVVIH, la structure démographique de cette population a changé et on assiste maintenant à son vieillissement. Dans la cohorte hospitalière française FHDH ANRS CO4, la part des PVVIH de plus de 50 ans est passée de 16 % en 2001 à 51 % en 2017. Avec ce vieillissement, le poids des comorbidités non-sida devient important, comme cela a déjà été montré pour les cancers [33] et les pathologies cardiovasculaires. Il en est de même pour bien d'autres comorbidités comme le diabète [34], l'insuffisance rénale, les pathologies neurodégénératives ou l'altération des fonctions locomotrices [35]. Les cohortes constituent ainsi une remarquable infrastructure pour étudier le vieillissement des PVVIH.
D'anciennes, mais aussi de nouvelles questions de recherche pourront y être explorées, comme les hypothèses de vieillissement accéléré ou de vieillissement accentué [36].

Les associations entre l'âge et l'immunodépression sur ces comorbidités et l'effet de facteurs de risque tels que le tabac, l'alcool ou l'obésité, mais aussi d'autres facteurs liés au mode de vie ou les facteurs socioéconomiques, continueront à y être explorés sur le long terme car ils ne le seront pas dans les autres types d'études telles que les essais cliniques. Enfin, l'existence de biothèques dans plusieurs cohortes constitue un patrimoine scientifique indéniable pour les études du pronostic à long terme, qui restent à mener tant que la guérison de l'infection à VIH n'est pas obtenue [37].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Hessol NA, Koblin BA, van Griensven GJ, *et al.* Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1991. *Am J Epidemiol* 1994;139:1077-87.

[2] Brookmeyer R, Gail MH, Polk BF. The prevalent cohort study and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1987;126:14-24.

[3] Kaslow RA, Ostrow DG, Detels R, *et al.* The Multicenter AIDS Cohort Study: Rationale, organization, and selected characteristics of the participants. *Am J Epidemiol* 1987;126:310-8.

[4] Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-54.

[5] Grabar S, Le Moing V, Goujard C, *et al.* Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:401-10.

[6] Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, *et al*. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4*). Int J Epidemiol* 2014;43:1425-36.

[7] Egger M, Hirschel B, Francioli P, *et al*. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: Prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315:1194-9.

[8] May MT, Ingle SM, Costagliola D, *et al*. Cohort profile: Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). *Int J Epidemiol* 2014;43:691-702.

[9] Egger M, May M, Chene G, *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.

[10] May M, Sterne JA, Sabin C, *et al*. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: Collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.

[11] Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, *et al.* Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: Comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367:817-24.

[12] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293-9.

[13] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4:e349-e56.

[14] 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.

[15] Helleberg M, May MT, Ingle SM, *et al*. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS* 2015;29:221-9.

[16] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, *et al*. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

[17] Temprano ANRS Study Group, Danel C, Moh R, *et al*. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.

[18] Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-26.

[19] When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, *et al*. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-63.

[20] HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, *et al*. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: An observational study. *Ann Intern Med* 2011;154:509-15.

[21] Hoen B, Bonnet F, Delaugerre C, *et al*. French 2013 guidelines for antiretroviral therapy of HIV-1 infection in adults. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19034.

[22] Ford N, Penazzato M, Vitoria M, *et al*. The contribution of observational studies in supporting the WHO 'treat all' recommendation for HIV/AIDS. *J Virus Erad* 2018;4(Suppl 2):5-8.

[23] Egger M, Ekouevi DK, Williams C, *et al.* Cohort profile: The international epidemiological databases to evaluate AIDS (IeDEA) in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2012;41:1256-64.

[24] Laanani M, Ghosn J, Essat A, *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;60:1715-21.

[25] Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, *et al*. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.

[26] Saves M, Chene G, Ducimetiere P, *et al*. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2003;37:292-8.

[27] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al.* Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: A case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010;170:228-38.

[28] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, *et al*. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS* 2010; 24:1228-30.

[29] Guiguet M, Boue F, Cadranel J, *et al*. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10(12):1152-9.

[30] Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, *et al.* Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: A population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017;4:e495-e504.

[31] Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, *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;57:1638-47.

[32] Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, *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;28:2109-18.

[33] Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, *et al*. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med* 2018;168:866-73.

[34] Dufouil C, Richert L, Thiebaut R, *et al*. Diabetes and cognitive decline in a French cohort of patients infected with HIV-1. *Neurology* 2015;85:1065-73.

[35] Richert L, Brault M, Mercie P, *et al*. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients. *AIDS* 2014;28:1441-9.

[36] Ozanne A, Duffau P, Dauchy FA, *et al*. Activation, senescence and inflammation markers in HIV patients: Association with renal function. *AIDS* 2017;31:1119-28.

[37] Thiebaut R, Hue S, Le Marec F, *et al*. Serum suppression of tumorigenicity 2 level is an independent predictor of all-cause mortality in HIV-infected patients. *AIDS* 2017;31:2355-65.

Virologie et immunologie du VIH

Coordination : Constance Delaugerre, Jean-Pierre Routy

Aspects virologiques fondamentaux

Laurence Morand-Joubert, Marie-Laure Chaix, Vincent Calvez

Classification

Les virus de l'immunodéficience humaine appartiennent à la famille des *Retroviridae*, composée de plusieurs groupes de virus retrouvés chez tous les vertébrés. Ces virus ont un cycle de multiplication extraordinaire et unique, les différenciant de toutes les autres familles virales. Leur génome est constitué d'ARN (à l'exception des spumavirus) qui est rétrotranscrit en ADN proviral par une enzyme nommée transcriptase inverse, avant intégration de celui-ci dans l'ADN chromosomique cellulaire. L'intégration de l'ADN proviral confère à ces virus une capacité naturelle à maintenir une infection persistante et, dans le cas des rétrovirus endogènes, à entrer dans la lignée germinale, permettant la transmission verticale du virus.

Les virions sont sphériques et entourés d'une enveloppe constituée d'une bicouche phospholipidique. La surface est hérissée de glycoprotéines virales. Il existe une matrice protéique sous l'enveloppe et une nucléocapside interne (ou nucléoïde), dont la forme varie de manière caractéristique d'un virus à l'autre. La forme et la position de la nucléocapside, visibles au microscope électronique, étaient historiquement à la base de la classification des virus au sein de la famille des *Retroviridae*.

Cette classification ancienne a évolué, et le nombre de genres a maintenant été élargi sur la base de nouveaux critères formalisés par l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (*tableau 1*). La famille des *Retroviridae* regroupe ainsi les deux sous-familles *Orthoretrovirinae* (avec les genres *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus, Gammaretrovirus et Lentivirus*) et *Spumaretrovirinae* (avec le genre *Spumavirus*).

Les rétrovirus appartenant aux genres *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus* et *Gammaretrovirus* sont considérés comme simples car leur génome code uniquement les protéines Gag, Pol et Env ; les rétrovirus appartenant aux genres *Deltaretrovirus* (dont les HTLV), *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* (dont les VIH) et *Spumavirus* sont quant à eux considérés comme complexes, car ils codent en plus de petites protéines régulatrices (*tableau 1*) [1].

Découverte et origine du VIH

L'infection à VIH/sida, dont les premiers cas ont été décrits dans les années 1980 aux États-Unis, s'est développée à la fin du XXe siècle, et elle représente sans conteste le prototype de la maladie émergente aux conséquences dramatiques. L'infection par le VIH est devenue en trente-cinq ans une pandémie qui infecte plusieurs millions de personnes, parmi lesquelles plus de 70 % vivent en Afrique subsaharienne (ONUSIDA 2018, https://www.unaids.org/fr).

L'agent étiologique a été isolé pour la première fois en 1983 par une équipe française et initialement appelé LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus*) [2]. En 1986, l'isolement d'un deuxième virus divergent du premier a conduit à une nouvelle taxonomie définissant les VIH (virus de l'immunodéficience humaine) de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2).

Tableau 1 Classification des rétrovirus

Alpharétrovirus	*Avian leukosisvirus* (ALV) *Rous sarcoma virus* (RSV)
Bêtarétrovirus	*Mouse mammary tumor virus* (MMTV) *Mason-Pfizer monkey virus* (M-PMV) *Jaagsiekte sheep retrovirus* (JSRV)
Gammarétrovirus	*Murine leukemia viruses* (MuLV) *Feline leukemia virus* (FeLV) *Gibbon ape leukemia virus* (GaLV) *Reticuloendotheliosis virus* (RevT)
Deltarétrovirus	*Human T-lymphotropic virus type 1, 2* (HTLV 1, 2) *Bovine leukemia virus* (BLV) *Simian T-lymphotropic virus type 1, 2, 3* (STLV)
Epsilonrétrovirus	*Walleye dermal sarcoma virus* (WDSV) *Walleye epidermal hyperplasia virus 1* (WEHV)
Lentivirus	*Human immunodeficiency virus type 1* (HIV1/VIH-1 en français) *Human immunodeficiency virus type 2* (HIV2/VIH-2 en français) *Simian immuno deficiency virus* (SIV) *Equine infectious anemia virus* (EIAV) *Feline immunodeficiency virus* (FIV) *Caprine arthritis encephalitis virus* (CAEV) *Visna/maedi virus*
Spumavirus	*Human foamy virus*

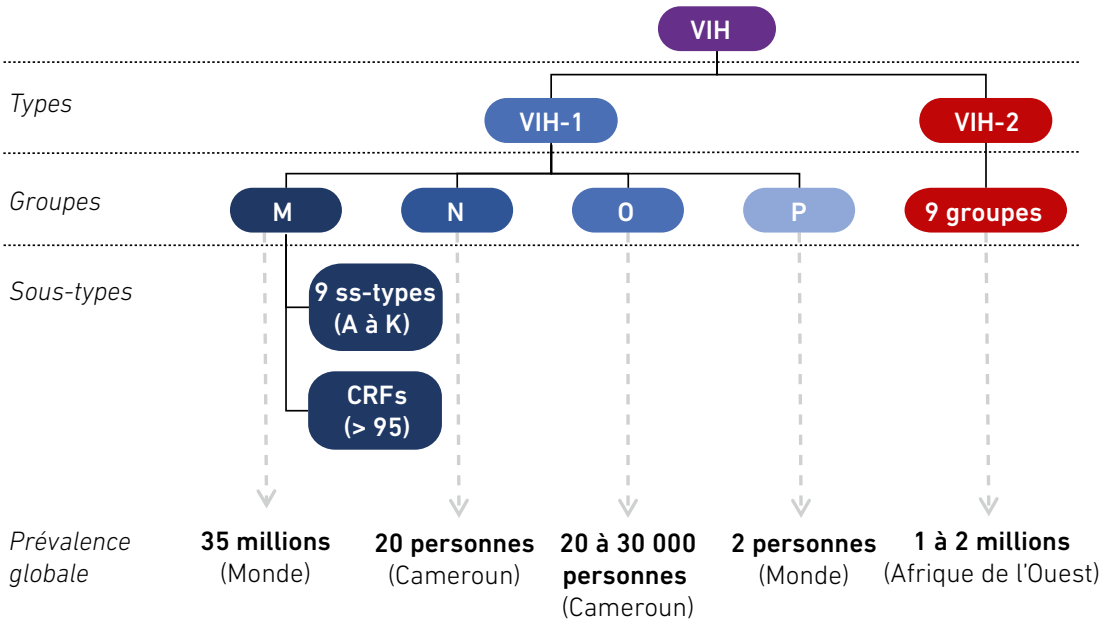
La nomenclature du VIH a ainsi évolué au cours du temps en fonction des nouvelles caractérisations moléculaires des virus.

Les virus VIH-1 sont actuellement classés en quatre groupes : le groupe M (responsable de la pandémie), le groupe O (*outlier*), le groupe N (non-M non-O) et le groupe P, selon la chronologie de leur découverte. Les virus VIH-2 sont par ailleurs classés en neuf groupes (A à I) (*figure 1*).

Dès 1989, des analyses phylogénétiques ont mis en évidence des liens entre les VIH et des virus trouvés chez des primates non-humains, les SIV (virus de l'immunodéficience simienne). Cela a permis d'établir que tous les VIH infectant l'espèce humaine dérivent des SIV, équivalents et ancêtres simiens des VIH. Cependant, ils dérivent de SIV présents chez différentes espèces de singes, parfois assez éloignées les unes des autres. Alors que les VIH-1 groupe M et N sont proches du SIV_{cpz} (infectant une sous-espèce de chimpanzés dits Pan troglodytes troglodytes), les VIH-1 groupe O et P sont proches des SIV_{gor} (infectant les gorilles) et le VIH-2 est plus proche des SIV_{smm} (infectant les sootey mangabey, petits singes d'Afrique de l'Ouest) **[3]** (*figure 2*). Ainsi, chaque groupe de VIH-1 et VIH-2 représente une introduction séparée d'une souche de SIV à l'homme. Le passage des différentes souches de SIV du singe à l'homme est expliqué par le fait que les singes ont été chassés, et sont parfois encore braconnés, comme gibier (chimpanzé, gorille, sooty mangabey) ou comme animal de compagnie (sooty mangabey).

Des expositions à du sang contaminé, à l'occasion de morsures ou blessures lors de la chasse et du dépeçage des animaux lors de la préparation de viande de brousse, peuvent expliquer les passages à l'homme. Puis des programmes de vaccination de masse ont participé à l'épidémie chez l'homme.
Si les transmissions inter-espèces ont bien eu lieu au Cameroun, la plus grande diversité génétique du VIH-1 M en termes de nombre de sous-types et de diversité intra sous-type a été observée dans la partie occidentale de la République démocratique du Congo, suggérant que l'épicentre de la pandémie de VIH-1 est situé dans cette région d'Afrique [4]. Les études d'horloge moléculaire estiment la date de l'ancêtre commun le plus récent (MRCA) du VIH-1 groupe M à 1908 [IC 95 % : 1884-1924] et du VIH-1 groupe O à 1930 [1914-1944]. Les MRCA des groupes N et P seraient plus récents, entre 1948 et 1977 pour le groupe N et dans les années 1980 pour le groupe P. Les études d'horloge moléculaire font remonter l'émergence du VIH-2 à 1938 [1928-1947] pour le groupe A. La date d'introduction des autres groupes de VIH-2 est difficilement estimable en raison du faible nombre de séquences disponibles.

Figure 1 Classification des virus VIH et prévalences respectives

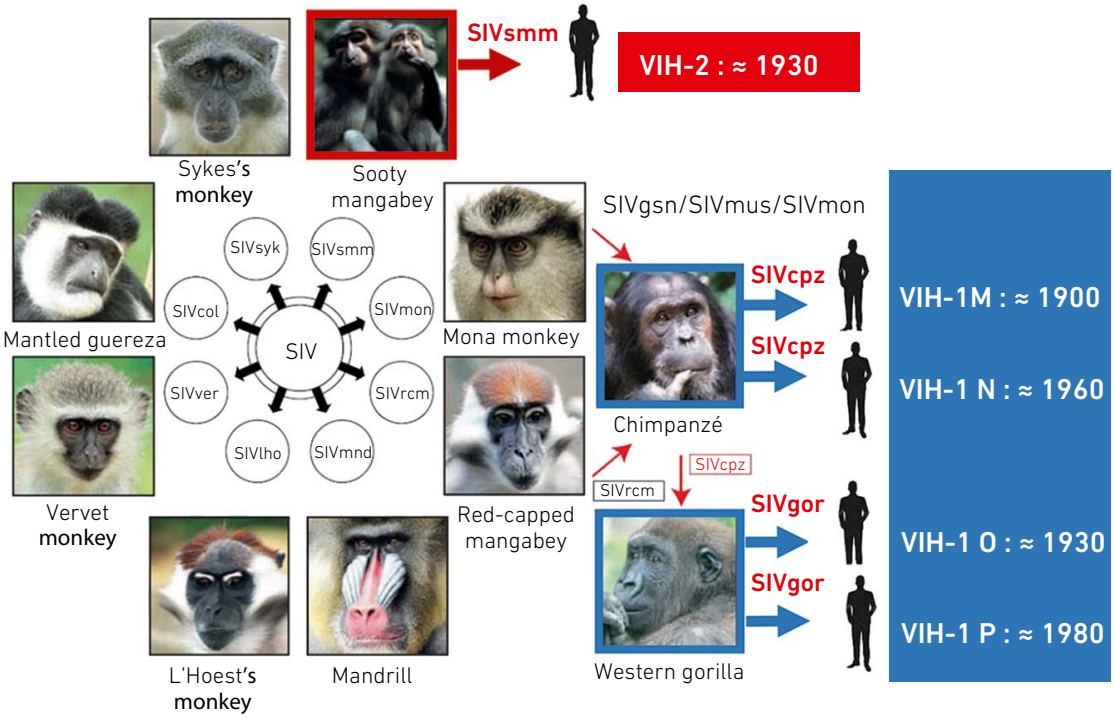


Source : Dr Benoit Visseaux

Variabilité du VIH

Il existe une grande diversité au sein des virus VIH (*figure 1*), qui s'explique par plusieurs facteurs : la transcriptase inverse a un taux d'erreur élevé (dû à l'absence d'activité exonucléasique qui permet de corriger les erreurs lors de la transcription) et un taux élevé de réplication virale (entre 10^9 et 10^{10} nouveaux virus produits par jour). Ceci génère une quantité importante de variants viraux par jour, appelés « quasi-espèces ». À ces deux facteurs s'ajoutent les phénomènes de recombinaison.
La plupart des VIH-1 appartiennent au groupe M (Majoritaire), composé de 9 sous-types (dénommés A, B, C, D, F, G, H, J et K). Du fait de leur variabilité, certains sous-types comme le A, le D ou le F peuvent être subdivisés en sous-sous-type [5]. L'analyse des

Figure 2 Les différents SIV, leurs hôtes et origines de la transmission du singe à l'homme



Source : Modifié par le Dr Benoit Visseaux, d'après Sharp et Hahn 2011 [3].

différents gènes de souches virales a permis de mettre en évidence l'existence de virus recombinants (CRF : *circulating recombinant forms*). Actuellement, plus de 96 CRF ont été rapportés (http://hiv-web.lanl.gov). Pour proposer un nouveau sous-type ou une nouvelle forme recombinante (CRF), la nomenclature impose l'identification de trois virus séquencés sur la totalité du génome et sans lien épidémiologique entre eux. De très nombreuses formes recombinantes ne répondent pas à ces critères de classification et sont appelées URF (*unique recombinant forms*). Ces formes recombinantes proviennent d'évènements de recombinaison intervenus lors de la rétrotranscription de leurs ARN dans une cellule co-infectée par différents sous-types.

Parmi les CRF, les plus connues et fréquemment retrouvées sont le CRF01-AE (recombinaison entre les virus de sous-type A et les virus de sous-type E, virus probablement ancestral mais non décrit à ce jour), responsable d'une partie de l'épidémie en Asie, et le CRF02-AG (recombinaison entre les virus de sous-type A et les virus de sous-type G), responsable de l'épidémie en Afrique de l'Ouest.

La répartition géographique des différents VIH-1 diffère selon l'ancienneté de l'épidémie dans le pays, l'effet fondateur dans le groupe d'individus considéré et les migrations de population. Dans les pays du Nord, le sous-type B est prédominant et il est responsable de l'épidémie initiale dans les pays industrialisés, en particulier l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest, dont la France. En revanche, à l'échelle mondiale, les VIH-1 non-B représentent au moins 85 % des virus circulants [6]. Les sous-types prédominants sont le sous-type C, responsable de 47 % des infections, principalement en Afrique du Sud et en Inde, le sous-type B (12 %) en Amérique du Nord et en Europe, le sous-type A (10 %) en Europe de l'Est, Asie centrale et Afrique de l'Est, le CRF02-AG (7,7 %) en Afrique de l'Ouest et le CRF01_AE (5,3 %) en Asie du Sud-Est (*tableau 2*). La proportion de virus recombinants est de 23 %, 17 % de CRF et

6 % d'URF. En Afrique centrale, circulent tous les sous-types du groupe M et la majorité des formes recombinantes. Contrastant avec l'extraordinaire diffusion des VIH-1 M aboutissant à une pandémie, les infections par les VIH-1 non M restent localisées en Afrique centrale, principalement au Cameroun.
En France, on constate une évolution de l'épidémie puisque, chez les patients diagnostiqués au moment de leur primo-infection, la fréquence de virus VIH-1 de sous-type non-B est passée de 10 % durant les années 1999-2000 à 50 % pour les patients infectés en 2014-2016.
Les VIH-2 peuvent être séparés en 9 groupes (A à I), représentant chacun une transmission inter-espèces. Seuls les groupes A et B sont épidémiques, et le groupe A peut être subdivisé en deux sous-types distincts. Contrairement au VIH-1, seules deux formes recombinantes ont été décrites à ce jour, une forme CRF01_AB et une URF. Le VIH-2 est principalement limité à l'Afrique de l'Ouest, où il a infecté 1 à 2 millions de personnes. Concernant les pays du Nord, la circulation de VIH-2 est retrouvée majoritairement en France (1 à 2 % des nouveaux diagnostics) et au Portugal, du fait de leurs liens historiques avec l'Afrique de l'Ouest.

Structure des particules virales

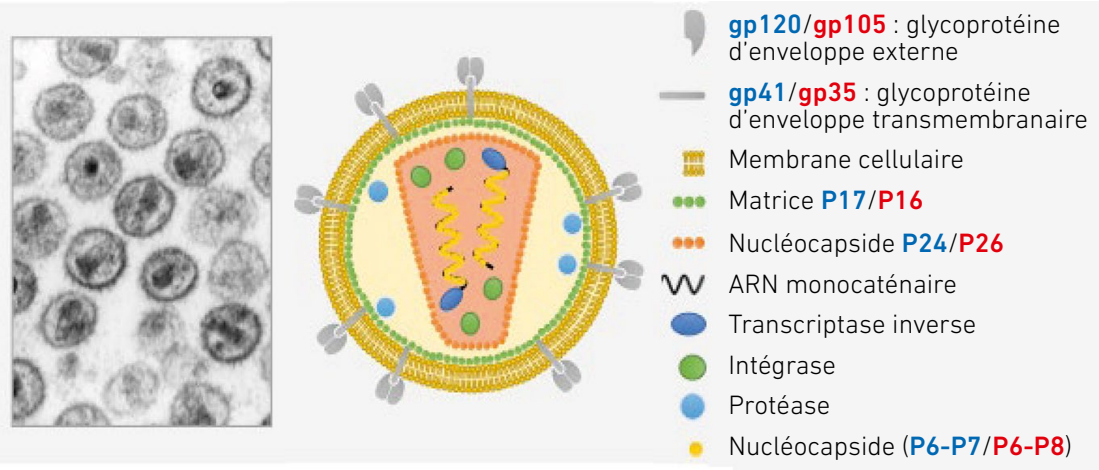
Les virions des rétrovirus sont initialement assemblés et libérés des cellules infectées de manière immature, contenant des précurseurs des protéines Gag et Gag-Pol. La morphologie du virion immature est sphérique, avec un noyau caractéristique. Pendant la maturation, les protéines virales sont clivées, et la structure et la morphologie du virion changent radicalement. La particule mature du VIH a une structure sphérique d'environ 100 nm de diamètre, avec une enveloppe composée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire et de la glycoprotéine d'enveloppe, constituée de la sous-unité transmembranaire (TM), protéine d'ancrage transmembranaire à passage unique, et de la sous-unité de surface SU, protéine entièrement extra-virionique et liée à la protéine TM. Les protéines de l'enveloppe sont organisées en trimères (*figure 3*).
Le clivage des précurseurs Gag, Pol et Env forme les produits présents dans les virions infectieux matures. Ces protéines sont nommées par convention par un code à deux lettres : MA pour la matrice ; CA pour la capside ; NC pour la nucléocapside ; PR pour la protéase ; DU pour la dUTPase ; RT pour la transcriptase inverse ; IN pour l'intégrase ; SU pour les protéines de surface ; TM pour les protéines transmembranaires.
L'ARN génomique, présent sous la forme de deux brins d'ARN linéaires de polarité positive, est fortement condensé dans le virion du fait de son association avec la protéine de nucléocapside NC. Le complexe est contenu dans un noyau protéique composé en grande partie de la protéine CA, un autre produit du gène *Gag*. Les virions sont sensibles à la chaleur, aux détergents et au formaldéhyde.

Tableau 2 Répartition des différents sous-types du VIH-1, formes recombinantes circulantes (FRC) et formes recombinantes uniques (FRU), au niveau mondial et en fonction des régions sur la période 2010-2015

	Sous-types VIH-1 (%)									FRC (%)			FRU (%)	Total des FRC	Total des formes recombinantes
	A	B	C	D	F	G	H	J	K	CRF01_AE	CRF02_AG	Autres			
Monde	10,3	12,1	46,6	2,7	0,6	4,6	0,1	0,1	0,1	5,3	7,7	3,7	6,1	16,7	22,8
Caraïbes	0,5	91,0	0,6	0,3	–	0,7	0,1	–	–	–	0,1	3,7	2,9	3,9	6,7
Amérique latine	0,1	76,0	7,3	–	4,4	–	–	–	–	–	0,1	2,4	9,6	2,5	12,2
Europe Centrale et de l'Ouest, Amérique du Nord	1,9	83,3	3,9	0,3	1,7	1,1	–	–	–	0,9	3,0	1,9	1,9	5,7	7,6
Europe de l'Est et Asie centrale	52,8	17,4	6,0	–	–	–	–	–	–	–	1,4	21,1	1,2	22,6	23,7
Asie du Sud (Inde)	1,0	1,2	94,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3,1	–	3,1
Asie du Sud-Est	–	18,0	1,3	–	–	–	–	–	–	72,8	0,2	1,8	5,9	74,2	80,1
Asie de l'Est	–	17,8	1,6	–	–	–	–	–	–	47,2	0,1	28,2	5,0	75,5	80,5
Océanie	1,7	75,9	6,9	0,3	0,3	0,5	–	–	–	10,7	1,6	0,4	1,7	12,7	14,4
Moyen-Orient et Afrique du Nord	1,5	28,9	1,1	–	0,2	0,5	–	–	–	0,9	6,7	59,8	0,4	67,4	67,7
Afrique de l'Ouest	2,3	–	1,0	0,9	0,5	26,8	–	–	–	0,1	46,2	6,6	15,5	52,9	68,4
Afrique de l'Est	53,4	0,1	14,8	16,8	0,1	0,4	–	0,4	–	0,7	–	0,7	12,6	1,4	13,9
Afrique centrale	14,7	0,8	11,9	6,5	6,1	6,9	3,2	1,4	1,7	1,4	7,7	16,4	21,3	25,5	46,8
Afrique du Sud	0,4	0,4	98,8	–	–	0,1	–	–	–	–	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3

Source : Hemelaar J et al. Lancet Inf Dis, 2019 [6].

Figure 3 Structure de la particule virale VIH



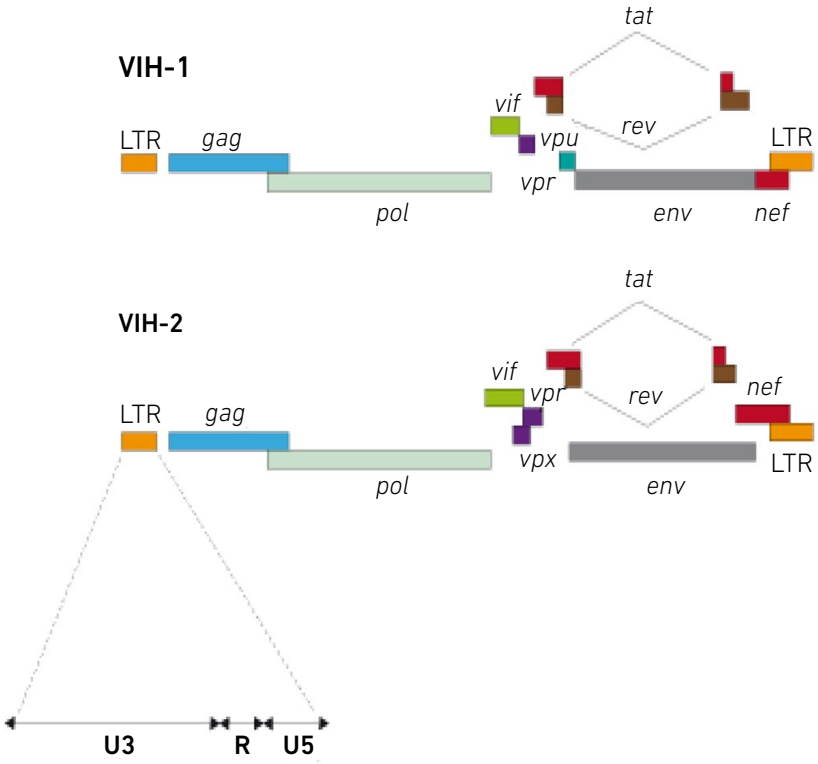
Le nom des protéines virales de structure et d'enveloppe (donné en fonction du poids moléculaire de la protéine) est indiqué en bleu pour le VIH-1 et en rouge pour le VIH-2.
Source : CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr. – Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL) (Image de microscopie électronique) ; Dr Benoit Visseaux (Schéma de la particule virale).

Organisation du génome viral

Le génome viral est un dimère linéaire d'ARN monocaténaire de polarité positive, chaque monomère présentant une taille de 7 à 13 kb. L'ARN génomique viral est présent sous la forme d'un homodimère de deux séquences identiques et, ainsi, les virions sont fonctionnellement diploïdes. Le dimère est maintenu par des interactions entre les deux extrémités 5' des ARN dans une région auto-complémentaire appelée la structure de liaison des dimères (DLS, *dimer linkage site*). Le génome ARN est généré par les machines transcriptionnelles normales de l'hôte, et il présente donc de nombreuses caractéristiques d'un ARNm cellulaire classique.
Les VIH partagent une organisation génomique identique aux autres rétrovirus. Une région LTR (*long terminal repeat*) répétée aux deux extrémités, une fois immédiatement après l'extrémité 5' et une autre fois à l'extrémité 3', encadre les régions codantes du génome viral. Les LTR sont composés de trois régions : U3, R et U5. En aval de la 5'-R se trouve une autre séquence, U5 pour une séquence unique en 5', qui comprend des motifs requis pour l'intégration. La région U5 est suivie par le site de liaison de l'amorce (PBS : *primer binding site*), une séquence de 18 nucléotides à laquelle un ARN de transfert cellulaire est hybridé au génome, afin d'initier la synthèse du premier brin d'ADN proviral.
La région en aval du PBS contient souvent les principaux signaux pour l'encapsidation de l'ARN viral dans le virion, dans des séquences appelées Psi. La région contient également souvent un site majeur donneur d'épissage pour la formation d'ARNm subgénomiques.
La majeure partie des séquences d'ARN qui suivent ces séquences non codantes sont des régions codant les protéines virales. Les génomes des virus compétents pour la multiplication contiennent au moins trois cadres ouverts de lecture (ORF), qui correspondent aux gènes *gag*, *pol* et *env*. À ces gènes de structure s'ajoutent six gènes

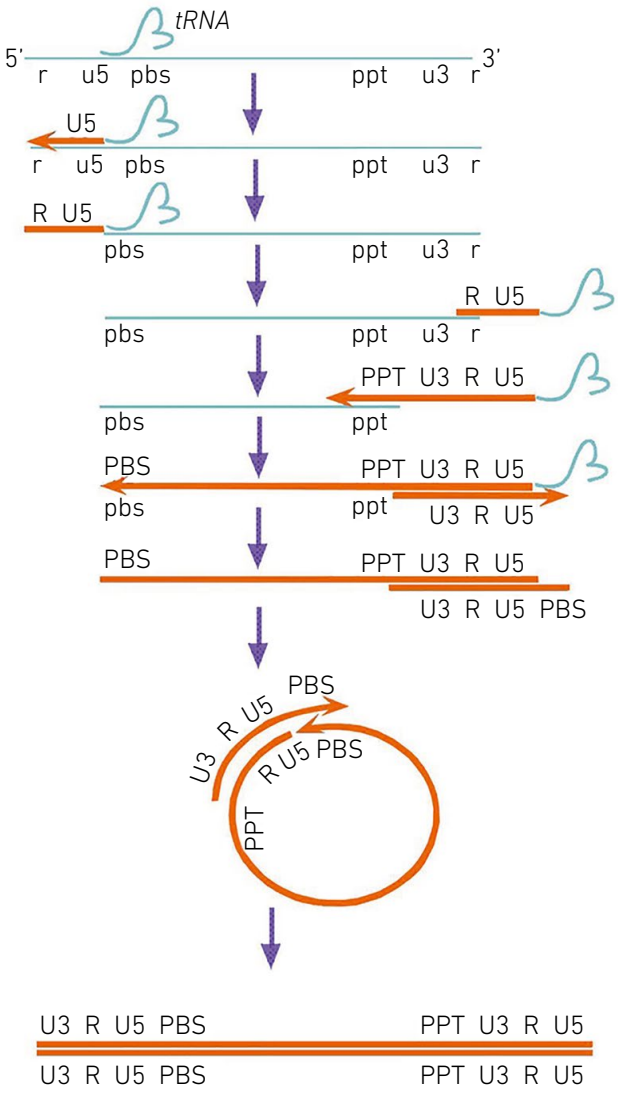
accessoires qui codent des protéines de régulation de la multiplication virale (*tat*, *rev*, *nef*, *vpr*, *vif* pour les deux VIH, *vpu* pour le VIH-1 et *vpx* pour le VIH-2) (*figure 4*). Ces gènes ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus.

Figure 4 Représentation de l'organisation génomique du VIH-1 et du VIH-2



En aval de ces gènes se trouve une courte séquence de polypurine (ppt : *polypurine track*), composée d'une série d'au moins neuf résidus A et G. Le ppt est le site d'initiation de la synthèse du brin d'ADN de polarité positive. Le ppt est suivi d'un bloc de séquences appelé U3 pour une séquence unique en 3' : cette région contient plusieurs éléments nécessaires à l'expression génique virale, et l'un des motifs ATT requis pour l'intégration de l'ADN. La séquence U3 est située à côté de la partie 3 ' de la région R, qui est suivie par la queue poly(A). Ces régions R, U5, U3, pbs et ppt ont, toutes, un rôle très important dans les étapes de transcription inverse (*figure 5*).

Figure 5 Étapes clés de la rétrotranscription

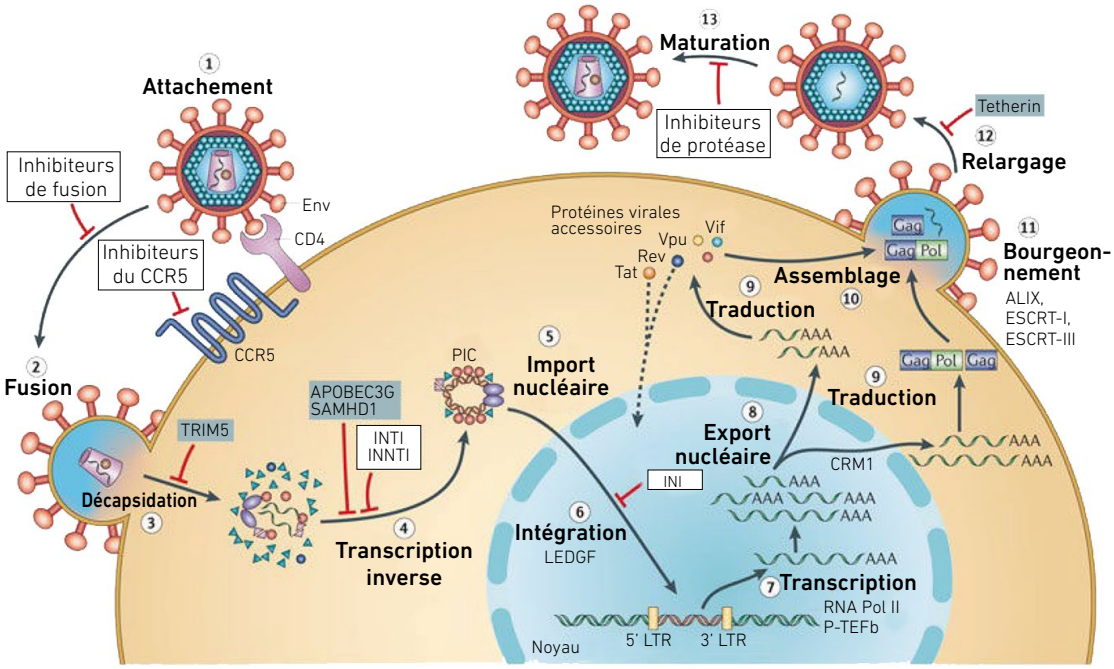


pbs ou PBS : primer binding site ; ppt ou PPT : polypurine track ; tRNA : ARN de transfert.
1. L'ARNt de lysine agit comme une amorce et s'hybride avec une partie complémentaire du génome de l'ARN du virus appelé site de liaison de l'amorce ou PBS.
2. La transcriptase inverse ajoute ensuite des nucléotides d'ADN à l'extrémité 3 ′de l'amorce, synthétisant l'ADN complémentaire de la région U5 (région non codante) et de la région R (répétition trouvée aux deux extrémités de la molécule d'ARN) de l'ARN viral.
3. Un domaine sur l'enzyme transcriptase inverse appelé RNAase H dégrade les régions U5 et R sur l'extrémité 5 ′de l'ARN.
4. L'amorce « saute » ensuite à l'extrémité 3 ′du génome viral, et les brins d'ADN nouvellement synthétisés s'hybrident à la région R complémentaire de l'ARN.
5. L'ADN complémentaire (ADNc) ajouté dans (2) est encore étendu, puis la majorité de l'ARN viral est dégradée par l'ARNase H, laissant seulement la séquence PP.
6. La synthèse du second brin d'ADN commence, en utilisant le fragment restant de l'ARN viral comme amorce.
7. Il y a ensuite un autre « saut » où le PBS du second brin s'hybride avec le PBS complémentaire sur le premier brin.
8. Les deux brins sont prolongés pour former une copie d'ADN double brin complète du génome d'ARN viral original, qui peut ensuite être incorporée dans le génome de l'hôte par l'intégrase.

Cycle de multiplication du VIH

Les étapes du cycle viral sont les suivantes (*figure 6*) [7].

Figure 6 Cycle de réplication du VIH



Source : [7]

Attachement sur les récepteurs et corécepteurs

L'attachement est dû à une interaction très forte entre la gp120 virale (gp105 pour le VIH-2) et le récepteur cellulaire CD4. De plus, l'attachement du VIH exige, à côté du récepteur CD4, un corécepteur, qui est une molécule protéique insérée dans la membrane cytoplasmique. Sur les monocytes-macrophages infectables par les souches monocytotropes (M-tropes ou R5), c'est la molécule CCR5 (récepteur des chimiokines RANTES, MIP1-a et MIP1-β) ; sur les lymphocytes T infectables par les souches lymphotropes (L-tropes ou X4), c'est la molécule CXCR4 (récepteur de la chimiokine SDF-1).

Fusion-lyse

Les interactions de la gp120 avec le CD4 et le corécepteur induisent un changement de conformation de la gp120, avec clivage de cette molécule et, fait important, dégagement de la gp41 et arrimage de la gp41 dans la membrane cytoplasmique. Le raccourcissement de la gp41 entraîne le contact entre l'enveloppe membranaire virale et la membrane cytoplasmique avec, au niveau de la gp41, un phénomène de fusion-lyse qui crée un trou (pore). La capside virale et son contenu s'introduisent dans le cytoplasme à travers ce pore. Donc, la gp120 est responsable de l'attachement et la gp41 de la fusion-lyse.

Rétrotranscription par la transcriptase inverse (TI)

Elle procède à une opération complexe au niveau cytoplasmique. En forme de main droite, la TI reçoit la matrice d'ARN entre le « pouce » et la base des « autres doigts ». Elle synthétise, par son activité ADN polymérase ARN dépendante, l'ADN proviral ou cADN (ADN complémentaire) à partir de l'ARN génomique. Le brin d'ARN est ensuite dégradé par l'activité RNAse H de la TI. Par son activité ADN polymérase ADN dépendante, elle produit un ADN bicaténaire à partir de l'ADN monocaténaire. La TI doit donc, de façon répétée, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral, avec un risque d'erreur par dérapage (*frameshift*) à chaque ré-attachement. Ces erreurs non corrigées expliquent son « infidélité ».

Intégration de l'ADN viral

Cet ADN est ensuite importé dans le noyau au sein d'un complexe de pré-intégration et intégré dans le génome cellulaire par l'intégrase virale. Il est appelé ADN proviral. Le processus d'intégration se déroule en deux étapes indépendantes, le *3'-processing* et le transfert de brins, catalysées par l'intégrase au sein de nucléoprotéines successives. Dans un premier temps, l'intégrase se fixe sur une séquence courte située aux deux extrémités de l'ADN viral, sur les LTR. Puis, elle catalyse une maturation endonucléolytique, le *3'-processing*, des extrémités 3'-OH de l'ADN viral, qui se traduit par l'élimination d'un dinucléotide à chaque extrémité. Enfin, l'ADN génomique clivé sert de substrat pour l'intégration *stricto sensu* ou transfert de brins, qui conduit à l'insertion covalente de l'ADN viral dans le génome de la cellule infectée. Cette seconde réaction a lieu de façon concomitante pour les deux extrémités de l'ADN viral, avec un décalage précis de 5 paires de bases entre les deux points d'insertion opposés. Dans une cellule infectée, le génome viral existe sous forme intégrée mais aussi non intégrée, sous forme circulaire (épisomale) ou linéaire.

Expression de l'ADN proviral

Elle est soumise à un mécanisme complexe de régulation. L'activation cellulaire est un élément essentiel pour débuter l'expression virale. La régulation de l'expression des gènes dépend à la fois de l'activité des protéines régulatrices virales et de la coopération de facteurs cellulaires. Au début de l'expression du provirus, seuls les gènes de régulations s'expriment. Puis les protéines régulatrices et des facteurs cellulaires orientent l'activité de l'ARN-polymérase vers la transcription des gènes codant les protéines de structure et les enzymes. C'est au niveau du LTR que s'initie la transcription par l'ARN polymérase II cellulaire. Le LTR est sensible à différents facteurs de transcription, certains viraux comme les protéines Tat et Rev, d'autres cellulaires comme NF-kappaB. NF-kappa B est activé par des mitogènes, des cytokines ou par la surinfection par un autre virus ; il se fixe alors sur un site spécifique du LTR.
Quant à la protéine Tat, elle se fixe sur la région TAR du LTR et augmente la transcription de l'ADN viral. La protéine Rev intervient plus tard sur le transport des messagers tardifs traduits en précurseurs des protéines de structure, ce qui permet l'expression des protéines de structure et la constitution de particules virales matures. Le rôle des autres facteurs viraux, Nef, Vif, Vpr et Vpu est complexe.
La traduction par les ribosomes du transcrit ARN primaire non épissé donne naissance à deux polyprotéines précurseurs : la polyprotéine Gag et la polyprotéine Gag-Pol. C'est

Gag-Pol qui contient un « domaine protéase » qui, par autocatalyse se détache de la polyprotéine et se dimérise (homodimère), ce qui rend la protéase véritablement fonctionnelle. Les deux polyprotéines migrent vers la membrane cytoplasmique où elles s'assemblent avec deux ARN viraux génomiques en virions immatures. Sous l'action de la protéase virale, ces polyprotéines seront découpées en protéines de matrice, de capside, de nucléocapside et en enzymes (la transcriptase inverse, l'intégrase, la protéase) et conduiront aux virions matures.
C'est la forme transcrit primaire ayant subi une seule excision-épissage qui permet la synthèse des glycoprotéines de l'enveloppe. La traduction, par les ribosomes, de cet ARNm épissé conduit à une polyprotéine qui possède un peptide signal permettant la fixation du complexe au réticulum rugueux puis une glycosylation par l'appareil de Golgi. On obtient ainsi la glycoprotéine précurseur Pr gp160, qui sera finalement hydrolysée en gp120 et gp41 par une protéase cellulaire. gp120 et gp41 sont insérées au niveau de la membrane plasmique cellulaire et se retrouveront finalement comme glycoprotéines d'enveloppe des virions néoformés. La maturation du virus s'achève ainsi après libération des particules virales néoformées [8].

Cellules cibles

Les cellules cibles du VIH sont impliquées dans l'entrée et la dissémination virale. Trois principales catégories de cellules sont infectées par le virus : les lymphocytes T CD4+ (en particulier les cellules T CD4+ mémoires), les cellules du système monocyte/macrophage, ces dernières exprimant la molécule CD4 à un niveau moindre que les lymphocytes T CD4+, et les cellules dendritiques.
L'infection virale a, sur les lymphocytes T CD4+, un effet létal qui, dans les cas les plus démonstratifs, consiste en un effet cyopathogène (ECP) à type de syncytia et aboutit à la mort des cellules (pour mémoire, les lymphocytes T CD4+ auxiliaires ont un rôle essentiel dans la régulation de l'activité des lymphocytes B et des lymphocytes T CD8+). En revanche, monocytes et macrophages peuvent supporter sans ECP et sans dommage l'infection, constituant ainsi un réservoir pour les virus, mais aussi un véhicule pour infecter précocement, dès la primo-infection, divers compartiments de l'organisme, et en particulier le système nerveux central.
Dans les follicules lymphoïdes (qui sont le principal organe/tissu cible de l'infection virale), les cellules dendritiques, élément architectural essentiel de ces follicules, capturent les particules virales et les présentent aux cellules lymphoïdes. À un stade avancé de l'infection, les cellules dendritiques sont détruites, ce qui participe à l'atrophie finale des formations lymphoïdes au stade du sida.
Chez un individu infecté, les souches virales sont à tropisme monocytaire ou macrophagique (R5) en début d'infection, mais généralement à tropisme lymphocytaire (X4) et de plus en plus cytolytiques lorsque l'infection est évoluée.
Il existe d'autres cellules cibles comme les cellules microgliales, les astrocytes, les cellules de Langherans et les progéniteurs hématopoiétiques [9].

Facteurs de restriction cellulaire

La multiplication virale peut être limitée par des protéines antivirales naturelles appelées « facteurs de restriction ». Elles inhibent directement ou indirectement certaines

étapes de la multiplication virale (*figure 6*). Elles sont parfois constitutionnellement produites ou inductibles par l'interféron. Les plus importantes sont décrites ci-après.
APOBEC3G est une cytidine déaminase capable d'introduire des mutations C (cytidine) vers U (uracile) au niveau de l'ADN simple brin. Ainsi, lors de la transcription inverse, cette protéine cellulaire introduit ces hypermutations délétères pour la réplication virale. L'activité de ce facteur peut être empêchée par Vif, protéine de régulation du VIH. SAMHD1 est un facteur de restriction contrecarré par la protéine Vpx. SAMHD1, par son activité enzymatique de phosphohydrolase, empêche un certain nombre de cellules d'être infectées par le virus VIH-1. Il hydrolyse les dNTP et permet ainsi de maintenir un taux de dNTP très faible ce qui empêche la synthèse d'ADN viral, étape indispensable à la propagation du virus. La téthérine ou BST-2 bloque le cycle viral dans sa phase tardive, notamment lors du bourgeonnement des particules virales. Son activité peut être neutralisée par la protéine virale Vpu. Quant à TRIM5, chez certains singes, elle interagit avec la capside virale en modifiant sa rigidité et bloque ainsi la réplication virale. Néanmoins, ce mécanisme ne semble pas observé chez l'homme infecté par le VIH [10].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Goff SP. Retroviridae. In: Fields virology. 6e edition, 2013.

[2] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.

[3] Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006841.

[4] Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008;455:661-4.

[5] Désiré N, Cerutti L, Le Hingrat Q, *et al*. Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification. *Retrovirology* 2018;15:80.

[6] Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, *et al*. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: A systematic review, global survey, and trend analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:143-55.

[7] Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:877-83.

[8] Freed EO, Martin MA. Human immunodeficiency viruses : Replication. *In*: Fields virology. 6th edition, 2013.

[9] Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A. Are T cells the only HIV-1 reservoir? *Retrovirology* 2016;13:86.

[10] Colomer-Lluch M, Ruiz A, Moris A, *et al*. Restriction factors: From intrinsic viral restriction to shaping cellular immunity against HIV-1. *Front Immunol* 2018;9:2876.

VIH-2

Charlotte Charpentier, Sophie Matheron

Origine, génome et épidémiologie du VIH-2

Le VIH de type 2 (VIH-2), isolé en 1986, est très proche de celui du virus de l'immunodéficience simienne du *sooty mangabey* (*Cercocebus atys* ssp. *atys*). Le génome du VIH-2 ne partage que 40 à 50 % d'homologie nucléotidique avec le génome du VIH-1. Au niveau des protéines de régulation, il possède une protéine Vpx qui est, elle, absente du VIH-1 ; en revanche, il est dépourvu de Vpu, présente dans VIH-1. En termes de diversité génétique, 9 groupes (A-I) et une forme circulante recombinante (CRF01_AB) ont été identifiés à ce jour ; seuls circulent les groupes A et B (les groupes C à I n'ont chacun été décrits que chez un seul individu). On estime entre 1 et 2 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH-2 (PVVIH-2) ; la majorité vit en Afrique de l'Ouest (Sénégal, Côte d'Ivoire, Mali, Guinée-Bissau, Burkina Faso, Cap-Vert) et, en Europe, dans deux pays ayant des liens historiques avec cette région : la France, où le VIH-2 représente 1,8 % des nouveaux diagnostics d'infection VIH, et le Portugal.

Histoire naturelle de l'infection VIH-2

L'histoire naturelle de l'infection VIH-2 est connue par des études de cohortes prospectives qui ont été mises en place au Nord et au Sud : au Nord, la cohorte ANRS CO5 VIH-2, initiée en 1994, regroupe le plus grand nombre de participants et la majorité des PVVIH-2 suivis en France (n = 1 160 en juin 2018) ; au Sud, la cohorte multicentrique IeDEA ouest-africaine (WADA) et les cohortes de Caió en Guinée-Bissau, de Gambie et du Sénégal.

L'infection VIH-2, considérée comme une infection rétrovirale dite « atténuée » en comparaison avec l'infection par VIH-1, est caractérisée par :

- une progression plus lente, avec une pente de décroissance des lymphocytes CD4 plus faible, en nombre absolu (– 9 *vs* – 49 cellules/mm^3/an) et en pourcentage (0,4 % *vs* 0,9 %/an) [1,2], même après ajustement sur la charge virale plasmatique initiale, l'âge, le sexe, la date de diagnostic et que ce soit dans une population séro-incidente ou séroprévalente [3 et L. Wittkop, communication personnelle] ;
- un taux moindre d'événements sida : 5 % *vs* 33 % à 5 ans ; après 14,3 ans *vs* 6,2 ans en médiane [2,4] ;
- un taux de mortalité 5 fois plus faible décrit dans les cohortes de Guinée-Bissau et de Gambie, avec une durée médiane de survie de 15,6 *vs* 8,2 ans [2,5,6] ;
- une proportion plus importante de patients non progresseurs à long terme (LTNP), d'un facteur 10 à 40 selon les études et les définitions [7] ;
- un niveau de réplication beaucoup plus faible : la charge virale plasmatique VIH-2 est 30 fois plus faible, en moyenne de 3 log lorsqu'elle est détectable ; 60 à 70 % des PVVIH-2 ont une charge virale plasmatique spontanément indétectable en l'absence de traitement ARV [8 et cohorte française ANRS CO5 VIH-2].

– un taux de transmission plus faible par voie sexuelle (d'un facteur 12) [9] et par voie materno-fœtale : 1-4 % *vs* 20-25 % [10].

Néanmoins, toutes les manifestations cliniques observées dans l'infection par VIH-1 ont également été décrites dans l'infection VIH-2. Seule la détectabilité de la charge virale plasmatique VIH-2 est, comme la lymphopénie CD4, associée au risque de progression et à la mortalité.
La différence de physiopathologie observée entre les infections VIH-1 et VIH-2 résulte de nombreux facteurs immunologiques et virologiques encore incomplètement décrits. Des différences existent en ce qui concerne les corécepteurs : le VIH-2 utilise un plus grand nombre de corécepteurs cellulaires alternatifs que le VIH-1, notamment le CXCR6. Les principales cellules CD4+ contribuant au réservoir dans l'infection VIH-2 sont les cellules transitionnelles mémoires, alors que dans l'infection VIH-1, il s'agit des cellules centrales mémoires, qui ont une demi-vie plus longue. De plus, le VIH-2 présente une sensibilité accrue à certains facteurs de restriction : par exemple, la protéine Vif du VIH-2 a une moins bonne capacité à contrecarrer l'activité de restriction des protéines cellulaires APOBEC3 que la protéine Vif du VIH-1. De même, le VIH-2 est plus sensible à l'activité de la protéine cellulaire TRIM5α que le VIH-1.

Diagnostic et suivi virologique

Diagnostic

En France, devant tout nouveau diagnostic d'infection VIH, il est recommandé d'effectuer un test de différenciation entre VIH-1 et VIH-2 utilisant des peptides synthétiques spécifiques des deux types de virus. Cependant, il existe une très forte réactivité sérologique croisée entre les Ac anti-VIH-1 et les Ac anti-VIH-2. Ainsi, si une double séropositivité est mise en évidence par le test de différenciation, il est nécessaire de réaliser des tests de biologie moléculaire spécifiques des deux virus (PCR ARN ou ADN VIH-1 et PCR ADN VIH-2 si ARN VIH-2 indétectable) pour véritablement pouvoir poser le diagnostic de double infection. Parmi les nouveaux diagnostics d'infection VIH notifiés en France entre 2003 et 2012, la prévalence des doubles infections était de 0,1 %.
Dans le contexte ouest-africain, qui se caractérise par une double circulation du VIH-1 et du VIH-2, la forte réactivité croisée rend très compliquée cette différenciation en l'absence de tests de biologie moléculaire. La prévalence des doubles séropositivités dans cette région a été estimée à 43 %, et seules 23 % d'entre elles correspondaient à d'authentiques doubles infections [11]. Actuellement, il existe des algorithmes de dépistage composés de deux tests rapides, dont l'un permettrait de différencier le VIH-1 et VIH-2, mais ces algorithmes et le choix des tests utilisés doivent encore être améliorés pour être acceptables en termes de performances analytiques et de coût.

Charge virale plasmatique

La quantification de l'ARN viral VIH-2 nécessite un test spécifique utilisant les amorces de VIH-2 ; il existe désormais une trousse commerciale (Biocentric, France) avec une limite de quantification de 40 copies/ml. En France, il est recommandé de réaliser une charge virale plasmatique au moment du diagnostic, puis au moins tous les 6 mois chez les patients asymptomatiques non traités, à l'initiation ou au changement d'un

traitement antirétroviral (ARV) et, ensuite, à 1, 3 et 6 mois, ainsi que tous les 3 mois si le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm^3, tous les 6 mois s'il est supérieur à 500/mm^3 et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'observance et des comorbidités s'il est compris entre 200 et 500/mm^3 [12]. En cas de charge virale détectable, il est recommandé d'effectuer un contrôle sur un deuxième prélèvement à 1 mois d'intervalle.

Tests génotypiques de résistance et tropisme

Les tests génotypiques de résistance spécifiques du VIH-2 (transcriptase inverse, protéase, intégrase) sont l'apanage de quelques laboratoires de virologie et sont recommandés : (1) au moment du diagnostic si la charge virale plasmatique est supérieure à 50 copies/ml ; (2) en cas de charge virale devenant détectable sous traitement. Il n'existe que peu de données permettant de disposer, comme pour le VIH-1, d'un algorithme d'interprétation de la résistance ; cependant, une liste de mutations associées à la résistance a été élaborée dans le cadre d'un *consortium* européen [13] et est disponible sur le site de l'AC43 de l'ANRS (http://www.hivfrenchresistance.org). Un test génotypique de tropisme (séquençage de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe de surface gp105) doit être effectué si l'utilisation de l'inhibiteur du corécepteur CCR5 maraviroc est envisagée.

Traitement

Sensibilité et résistance naturelle du VIH-2 aux antirétroviraux (*tableau 1*)

Le VIH-2 présente une résistance naturelle ou une sensibilité diminuée à plusieurs ARV, ce qui limite fortement les choix thérapeutiques possibles [12,14] :

- *inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)* : l'ensemble des molécules de cette classe est actif, avec une sensibilité phénotypique identique à celle du VIH-1 ;
- *inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)* : le VIH-2 est caractérisé par une résistance naturelle à cette classe d'ARV en raison de mutations présentes dans la poche cible de ces molécules. Elle ne doit pas donc pas être utilisée pour le traitement de l'infection VIH-2, qu'il s'agisse des INNTI de 1re ou de 2e génération (rilpivirine, étravirine et doravirine) ;
- *inhibiteurs de protéase (IP)* : *in vitro*, le VIH-2 a une moindre sensibilité phénotypique à l'atazanavir, à l'amprénavir et au tipranavir que le VIH-1, alors que cette sensibilité est similaire pour le lopinavir et le darunavir ;
- *inhibiteurs d'intégrase (INI)* : le raltégravir, l'elvitégravir, le dolutégravir et le bictégravir sont actifs, avec une sensibilité phénotypique identique à celle du VIH-1 ;
- *antagoniste du corécepteur CCR5* : le maraviroc est actif *in vitro* sur des virus VIH-2 de tropisme R5, avec une sensibilité phénotypique similaire à celle du VIH-1. L'évolution naturelle du tropisme est similaire à celle décrite pour l'infection VIH-1 ;
- *inhibiteur de fusion* : le VIH-2 est naturellement résistant à l'enfuvirtide.

Tableau 1 Molécules antirétrovirales actives sur VIH-2

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
Ténofovir disoproxil fumarate
Ténofovir alafénamide
Abacavir
Lamivudine
Emtricitabine
Zidovudine
Inhibiteurs de protéase
Saquinavir
Lopinavir
Darunavir
Inhibiteurs de l'intégrase
Raltégravir
Elvitégravir
Dolutégravir
Bictégravir
Inhibiteur du corécepteur CCR5
Maraviroc

Recommandations [12,15,16]

Les recommandations reposent, non pas sur des résultats d'essais randomisés, mais sur des études rétrospectives, observationnelles ou des essais pilotes, qu'il s'agisse des indications ou des combinaisons ARV, du traitement initial ou de ligne(s) ultérieure(s). Cela tient tout d'abord au nombre limité de patients infectés par VIH-2, qui vivent très majoritairement en Afrique de l'Ouest, et surtout au fait que le critère de jugement principal de l'efficacité d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique ne peut être, pour VIH-2, la valeur de la charge virale plasmatique, compte tenu de la fréquence de son indétectabilité et de son faible niveau lorsqu'elle est détectable, ainsi que de la fréquence des situations de discordance clinico- ou immunovirologique.

Indications du traitement antirétroviral

- Chez les PVVIH-2 symptomatiques (stade B ou C de la classification du CDC, stade 3 ou 5 de la classification OMS), le traitement est toujours indiqué.
- Chez les PVVIH-2 asymptomatiques, le traitement doit être discuté devant au moins un des critères suivants, d'après les données de la cohorte ANRS CO5 et les recommandations nationales :
  - charge virale détectable (détectabilité contrôlée sur un 2e prélèvement)
  - ou nombre de cellules CD4 < 500/mm^3
  - ou décroissance du nombre de CD4 > – 30 cellules/an
  - ou âge > 40 ans
  - ou présence de comorbidité(s).

La décision 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. L'enjeu est l'observance, compte tenu du risque d'émergence de résistance de classe (cf. *infra*).
Ainsi, le traitement ARV peut être différé, en raison du potentiel évolutif plus faible, chez des patients asymptomatiques de moins de 40 ans, sans comorbidité, ayant plus de 500 CD4/mm^3 et des critères de LTNP ou un nombre de CD4 stable (diminution de moins de 30 CD4/an), ainsi qu'une charge virale plasmatique indétectable.
Bien que le risque de transmission mère-enfant du VIH-2 soit beaucoup plus faible que celui du VIH-1, des mesures de prévention identiques à celles concernant les infections par VIH-1 (incluant celles à charge virale spontanément indétectable) sont recommandées, tant en termes de moment d'initiation que de choix des molécules (à l'exception de la névirapine pour le traitement du bébé).
Les recommandations nord-américaines suggèrent que le traitement devrait être commencé dès le diagnostic d'infection ou peu après (https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/24/hiv-2-infection). Néanmoins, la pertinence de la recommandation « *test and treat* », appliquée pour l'infection VIH-1 dans un objectif de prévention de la transmission sexuelle, est moins adaptée à l'infection VIH-2, compte tenu de sa moindre transmissibilité (du fait du faible niveau de réplication virale), sauf aux stades avancés de l'infection.

Traitement de première ligne

Le traitement doit associer :
- 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine, ou abacavir/lamivudine chez les patients non porteurs de l'allèle HLA B5701) plus IP/r (darunavir/ritonavir) ;
- ou 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou lamivudine, ou abacavir/lamivudine) + 1 INI (raltégravir, elvitégravir/cobicistat, selon les résultats de deux essais pilotes [17,18], ou dolutégravir ou bictégravir, selon les données de sensibilité phénotypique).

L'association de 3 INTI n'est plus recommandée en France, du fait de la moindre réponse immunovirologique rapportée par une étude rétrospective européenne [19].
L'actualisation des recommandations de l'OMS de 2015 stipule qu'une association de combinaison fixe de deux INTI et d'un IP ou un INI doit être le choix préférentiel.

La réponse immunitaire à un traitement ARV combiné (cART) est moins bonne dans l'infection VIH-2 que dans VIH-1, quelle que soit la combinaison utilisée. Une analyse comparative, effectuée dans le cadre d'une collaboration multicohortes européenne (COHERE, ACHIeV2e) chez des PVVIH-1 et des PVVIH-2 traitées par un cART incluant un IP entre 1997 et 2011, a rapporté un gain de CD4 à 12 mois de 105/mm^3 [IC 95 % : 77-134] chez les PVVIH-2 *vs* 202/mm^3 [IC 95 % : 199-205] chez les PVVIH1 [20].
Un essai pilote multicentrique français (ANRS 159 VIH-2) a montré chez 30 patients qu'un traitement de 1re ligne par ténofovir/emtricitabine-raltégravir était bien toléré, virologiquement efficace et entraînait un gain de 87 CD4/mm^3 à S48 [17]. Des résultats très similaires ont été rapportés par un essai monocentrique mené à Dakar avec l'association ténofovir/emtricitabine-cobicistat-elvitégravir sur une population de même taille ayant des caractéristiques comparables en début de traitement [18]. Les résultats d'un essai randomisé multinational ANRS (ANRS 12294 FIT-2) évaluant trois stratégies thérapeutiques (2 INTI-raltégravir ou lopinavir/r ou 3e INTI) en Afrique de l'Ouest seront disponibles fin 2019.

Gestion de l'échec : résistance et traitement de seconde ligne

Les principes de la prise en charge des situations d'échec sont les mêmes que pour VIH-1 :
- contrôler les résultats de compte lymphocytaire CD4 et de charge virale sur un deuxième prélèvement ;
- vérifier l'observance ;
- identifier les antécédents d'échec et d'intolérance.

En cas d'échec virologique, le choix des molécules de relais est plus limité que pour VIH-1 et doit reposer sur l'histoire thérapeutique et, au mieux, sur l'interprétation des résultats des tests de résistance génotypique, de préférence par une discussion concertée entre cliniciens, virologues, pharmacologues et patient concerné.

Profils de résistance observés pour le VIH-2 selon les différentes classes d'antirétroviraux

INTI

Bien que les déterminants génotypiques de la résistance aux INTI soient identiques entre VIH-1 et VIH-2, les voies de résistance empruntées sont différentes. La sélection de la mutation Q151M, associée à une résistance croisée à tous les INTI, est très fréquemment observée dans l'infection VIH-2, alors qu'elle est rare dans l'infection VIH-1 [12,14]. Le ténofovir est le seul INTI dont la concentration inhibitrice 50 % 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 [12,14].
La mutation K65R est également plus fréquente en cas d'échec que dans l'infection VIH-1, laissant la zidovudine comme seul INTI actif.
En revanche, les mutations associées aux analogues de thymidine (TAM) sont rarement retrouvées en cas d'échec dans l'infection VIH-2.

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 et L90M. *In vivo*, la sélection de la mutation V47A est très fréquente à l'échec d'un traitement comprenant du lopinavir. Les mutations V47A, I54M et I82F entraînent un niveau de résistance phénotypique élevé au lopinavir ; parmi ces trois mutations, seule I54M entraîne également une résistance phénotypique au darunavir [12,14]. Ainsi, du fait de la sélection plus rapide de mutations de résistance et 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.

INI

Les déterminants génotypiques majeurs de la résistance aux INI sont les mêmes pour VIH-1 et VIH-2, impliquant les mêmes substitutions d'acides aminés aux codons 143,

148 et 155 de l'intégrase [12,14]. Récemment, un nouveau mécanisme de résistance aux INI a été identifié avec l'insertion de 5 acides aminés au codon 231 de l'intégrase [21]. Le dolutégravir peut rester actif sur certains virus résistants au raltégravir ; les données recueillies lors de sa mise à disposition en France en ATU chez 13 patients en échec d'un traitement incluant le raltégravir, dont 11 porteurs d'un virus avec mutations de résistance aux INI (aux codons 143, 148 et 155), ont rapporté l'indétectabilité de la charge virale 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 génotypique Y143 [22].

Antagoniste du corécepteur CCR5

L'utilisation du maraviroc peut être considérée dans un traitement de 2e ligne si le test de tropisme détermine que le virus VIH-2 est de tropisme R5.

Multirésistance

La multirésistance du VIH-2 survient, du fait du nombre limité d'options thérapeutiques, après quelques lignes de traitement. Dans ces situations de multi-échec, des schémas thérapeutiques de sauvetage ont été proposés et peuvent être discutés au cas par cas : foscarnet en association avec la zidovudine et une combinaison d'INI + IP/r + 2 INTI + maraviroc [23].

L'ibalizumab est un anticorps monoclonal anti-CD4 récemment utilisé dans les situations de multirésistance du VIH-1. En raison de sa cible cellulaire, une activité sur VIH-2 est possible ; ainsi, il pourrait être envisagé pour le traitement de sauvetage des infections par des VIH-2 multirésistants.

L'enjeu en matière d'infection VIH-2, en particulier dans le contexte ouest-africain, est le risque plus rapide d'émergence de résistance et de multirésistance, compte tenu du nombre limité de molécules actives. L'objectif, afin de limiter ce risque et les situations d'impasse thérapeutique, est donc de définir, d'une part, la stratégie de diagnostic permettant de discriminer correctement les patients infectés uniquement par VIH-2 des patients doublement infectés par VIH-1 et VIH-2 ; d'autre part, la stratégie thérapeutique de première ligne en termes de critères d'initiation et de combinaison ARV ; enfin, d'identifier de nouvelles molécules par des évaluations cliniques méthodologiquement adaptées à cette infection. Seules des études collaboratives peuvent permettre d'y parvenir.

Liens d'intérêt

C. Charpentier a reçu des honoraires de Gilead Sciences, MSD, Janssen-Cilag et ViiV-healthcare. S. Matheron a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Jaffar S, Wilkins A, Ngom PT, *et al.* Rate of decline of percentage CD4 cells is faster in HIV-1 than in HIV- 2 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;16:327-32.

[2] Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, *et al.* Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: A prospective open cohort study. *Lancet HIV* 2018;18:30254-6.

[3] 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.

[4] Marlink R, Kanki P, Thior I, *et al.* Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994;265:1587-90.

[5] Ricard D, Wilkins A, N'Gum PT, *et al*. The effects of HIV-2 infection in a rural area of Guinea-Bissau. *AIDS* 1994;8:977-82.

[6] Poulsen AG, Aaby P, Larsen O, *et al.* 9-year HIV-2-associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa. *Lancet* 1997;349:911-4.

[7] 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.

[8] Popper SJ, Sarr AD, Travers KU, *et al*. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. *J Infect Dis* 1999;180:1116-21.

[9] Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, *et al.* Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994;343:943-6.

[10] 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.

[11] Tchounga BK, Inwoley A, Coffie PA, *et al.* Re-testing and misclassification of HIV-2 and HIV-1&2 dually reactive patients among the HIV-2 cohort of the West African Database to evaluate AIDS collaboration. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19064.

[12] Prise en charge du VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr P. Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Infection VIH-2 ; diversité des VIH-1. Septembre 2016. [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_diversite.pdf

[13] 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;61:1346-7.

[14] Visseaux B, Damond F, Matheron S, *et al*. HIV-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol* 2016;46:233-40.

[15] World Health Organization. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – Second edition*. June 2016:480 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[16] Gottlieb GS, Raugi DN, Smith RA. 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *Lancet HIV* 2018;5:e390-9.

[17] Matheron S, Descamps D, Gallien S, *et al.* First-line raltegravir/emtricitabine/tenofovir combination in human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) infection: A phase 2, noncomparative trial (ANRS 159 HIV-2). *Clin Infect Dis* 2018;67:1161-7.

[18] Ba S, Raugi DN, Smith RA, *et al.* A Trial of a single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of human immunodeficiency virus type 2 infection in a resource-limited setting: 48-Week results from Senegal, West Africa. *Clin Infect Dis* 2018;67:1588-94.

[19] Benard A, Van Sighem A, Taieb A, *et al.* Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naive HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis* 2011;52:1257-66.

[20] Wittkop L, Arsandaux J, Trevino A, *et al.* CD4 cell count response to first-line combination ART in HIV-2+ patients compared with HIV-1+ patients: A multinational, multicohort European study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2869-78.

[21] Le Hingrat Q, Collin G, Lê M, *et al*. ANRS CO5 HIV-2 Cohort. A new mechanism of resistance of HIV-2 to integrase inhibitors: A 5 amino-acids insertion in the integrase C-terminal domain. *Clin Infect Dis* 2018;Nov 1. DOI:10.1093/cid/ciy940.

[22] Descamps D, Peytavin G, Visseaux 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;60:1521-7.

[23] 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.

MÉCANISMES IMMUNO-PATHOLOGIQUES DE L'INFECTION VIH

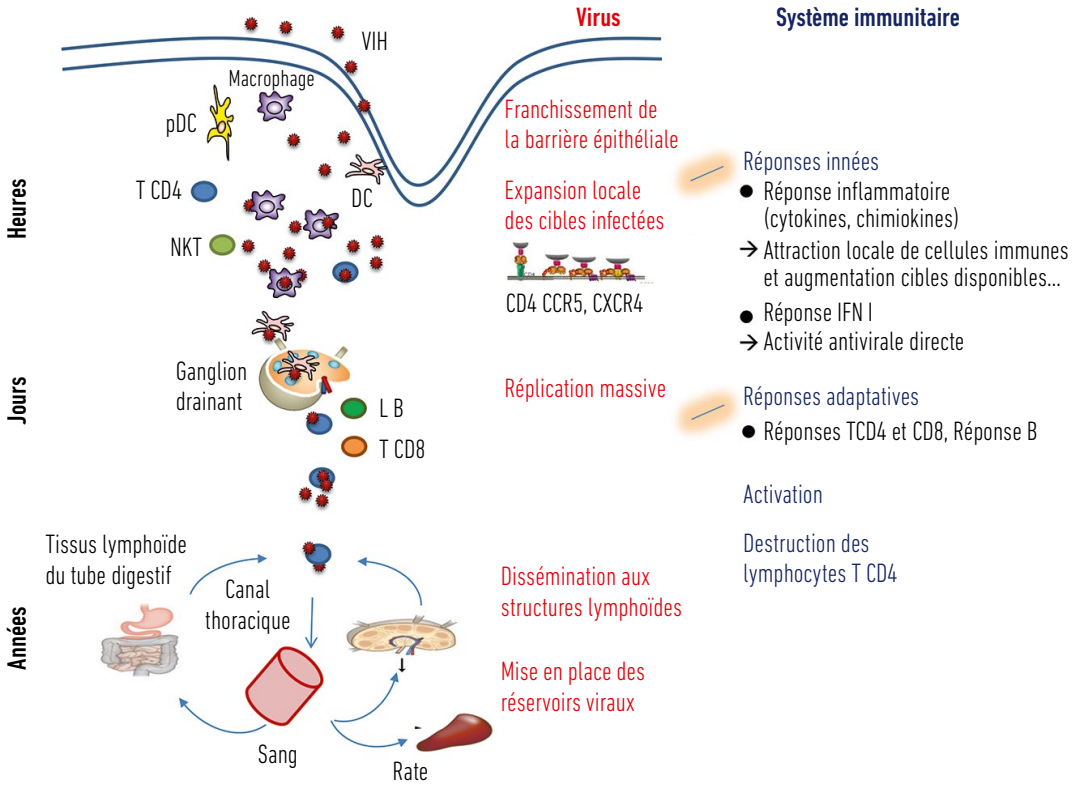
Guislaine Carcelain, Pierre Delobel

Dynamique physiopathologique aux phases précoces de l'infection (*figure 1*) [1]

Entrée du virus dans l'hôte

L'entrée du virus dans l'hôte va conduire à l'infection de cellules cibles du virus, principalement les lymphocytes T CD4+ (LT CD4+) muqueux. À ce stade, un faible nombre de virions est présent localement et infecte un nombre également limité des cellules cibles locales. L'entrée du virus requiert l'interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe virale (Gp120), le récepteur CD4 et un corécepteur, CCR5 ou CXCR4. CCR5 n'est pas ou peu exprimé sur les LT CD4+ naïfs, et son expression augmente avec la différenciation mémoire, pour être maximum sur les LT CD4+ effecteurs mémoires, en particulier muqueux. CXCR4 est, par contre, exprimé à des niveaux élevés sur les différentes

Figure 1 Principaux évènements immuno-virologiques précoces de l'infection par le VIH



Adapté de [1].

sous-populations de LT CD4+. Les virus utilisant CCR5 (virus R5) ciblent donc principalement les LT CD4+ mémoires, alors que les virus utilisant CXCR4 (virus X4 ou R5X4, pour ceux capables d'utiliser l'un ou l'autre des corécepteurs) sont capables d'infecter les thymocytes et les LT CD4+ naïfs, en plus des LT CD4+ mémoires. La permissivité des LT CD4+ à une infection productive par le VIH-1 dépend également fortement du niveau d'activation cellulaire, expliquant que les tissus ganglionnaires et muqueux soient le siège principal de la réplication du VIH.
Les macrophages sont également des cellules cibles du virus, notamment dans certains compartiments comme le système nerveux central. Les virus capables d'infecter de façon efficace les macrophages présentent des spécificités de leur Gp120 qui leur confèrent ce tropisme particulier et sont presque exclusivement R5. Aux stades précoces, les virus de tropisme R5 sont transmis de manière préférentielle et prédominent, suggérant un avantage sélectif des variants R5 au cours des étapes de transmission muqueuse, de l'infection des cellules cibles initiales et de la dissémination et réplication précoce, notamment dans les muqueuses intestinales où les lymphocytes T CD4+ expriment fortement CCR5 (cf. *infra*).

Réponses inflammatoires innées et augmentation de cibles infectées

L'entrée du virus dans l'hôte induit très rapidement le développement de réponses innées. En particulier, l'activation rapide des cellules phagocytaires va permettre d'une part la phagocytose du virus, mais aussi le déclenchement d'une réponse inflammatoire caractérisée par la synthèse de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui permettent le recrutement et l'activation de nombreuses cellules immunitaires au site de l'infection. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) participent directement à l'effet antiviral par leur capacité spécifique à produire des interférons de type I (IFN I a/b), puissantes cytokines antivirales qui vont bloquer le virus à différentes étapes de sa multiplication tout en augmentant sa reconnaissance par les cellules immunitaires. Enfin, les lymphocytes NK s'amplifient précocement et participent à la défense immunitaire en lysant les cibles infectées, et en sécrétant également des cytokines et chimiokines antivirales.
L'attraction locale de cellules immunitaires va malheureusement avoir pour conséquence d'augmenter le nombre de cellules cibles du virus, conduisant à une amplification rapide du nombre de cellules infectées. À ce stade, les réponses innées ne sont donc plus capables de contrôler l'infection ; elles vont alors participer à la mise en place secondaire des réponses immunitaires adaptatives.

Réponses adaptatives et dissémination du virus

La cellule dendritique (CD), en migrant vers le relais ganglionnaire le plus proche, va présenter le virus au LT CD4+ anti-VIH (présentation des peptides viraux *via* le CMH II au CD4) et conduire à l'infection des LT CD4+, notamment par la transmission en trans de virus adsorbés sur les CD (rôle des lectines DC-SIGN). La sécrétion de cytokines adéquates par les LT CD4+ va permettre la maturation dans les organes lymphoïdes secondaires des réponses T CD8 et B. Ainsi, la contamination par le VIH peut conduire en 2 à 3 semaines environ à un tableau clinique aigu d'allure virale (primo-infection), avec souvent de la fièvre et une polyadénopathie traduisant cette mise en place des réponses immunitaires spécifiques. Cette phase est associée à une forte réplication virale (virémie) qui conduit à la dissémination générale du virus, particulièrement aux

tissus lymphoïdes. Dès cette phase précoce, les réservoirs du virus sont mis en place irréversiblement.

La réplication du virus est la conséquence directe de l'activation des LT CD4+. Dans les LT CD4+ infectés, le virus utilise des facteurs de transcription produits au cours de l'activation de la cellule T, comme NFkB ou NFAT, pour sa propre réplication. Ainsi, l'activation des LT CD4+ anti-VIH conduit paradoxalement à une forte réplication du virus.

Les puissantes réponses immunitaires spécifiques mises en place à ce stade vont permettre de contrôler rapidement le pic de réplication virale initial, sans toutefois assurer son éradication [2]. Dès la fin de la première semaine de l'infection, les réponses T [3], en particulier T CD8+ cytotoxiques, deviennent détectables et leur fréquence s'amplifie progressivement jusqu'à atteindre 5 à 10 %. Ces LT CD8+ jouent un rôle majeur dans le contrôle de la réplication virale pendant la primo-infection en détruisant par cytotoxicité les cellules infectées. Ces LT CD8+ spécifiques assurent également leur fonction effectrice protectrice par la production de chimiokines (RANTES, MIP-1α, MIP-1β) qui vont interagir avec leur récepteur CCR5, également corécepteur d'entrée du VIH, qui, de fait, sera bloqué. La réponse T CD8+ anti-VIH persiste de façon importante tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, son incapacité à contrôler totalement la réplication virale va conduire à l'apparition rapide de virus mutants échappant aux réponses T CD8+ et nécessitant la stimulation de nouveaux LT CD8+.

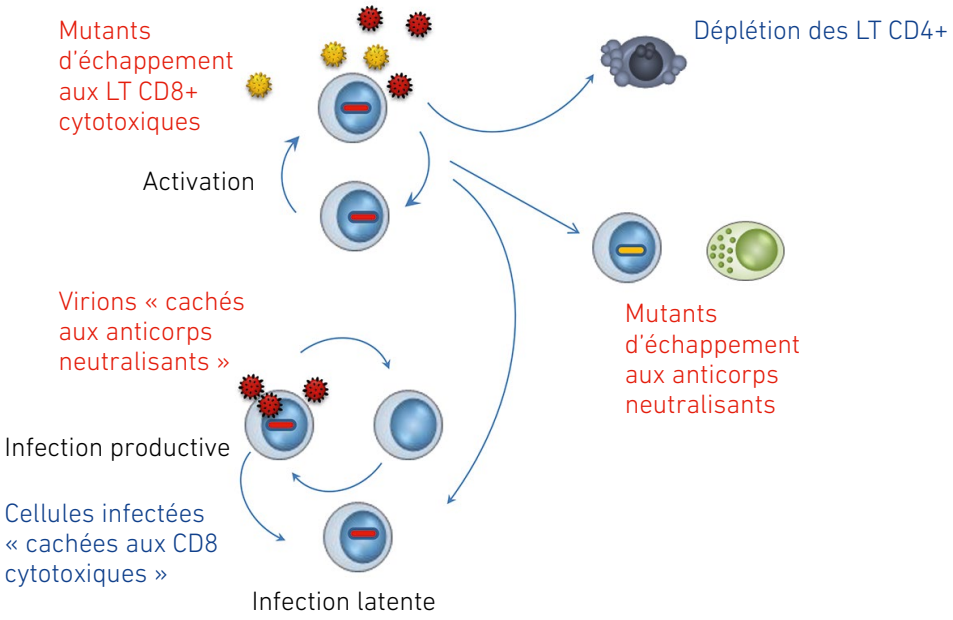
Cette course-poursuite entre la réponse T CD8+ spécifique et le virus a lieu tout au long de la phase asymptomatique de l'infection, tant que les LT CD4+ auxiliaires sont capables d'aider cette perpétuelle mise en place de nouveaux clones T CD8+.

La réponse lymphocytaire B est encore plus décalée dans le temps que la réponse T CD8+ [4]. La séroconversion survient habituellement 3 à 6 semaines après la contamination et est dirigée contre toutes les protéines du VIH d'enveloppe et de capside. C'est la détection de ces anticorps qui permet de poser le diagnostic de séropositivité pour le VIH. La forte réplication du virus avec un grand nombre de mutations, la conformation des protéines d'enveloppe empêchant l'accès de nombreuses régions à la reconnaissance par les LB, des modifications du manteau glycoprotéique de l'enveloppe du virus expliquent que cette réponse B soit peu efficiente. Ainsi, la production d'anticorps neutralisants est faible, tardive, généralement après 6 mois d'infection, et la plupart du temps ne neutralise que quelques variant viraux. La production naturelle d'anticorps très efficaces capables de neutraliser un très grand nombre de souches virales est cependant possible chez un petit nombre d'individus (< 1 %) et constitue un domaine de recherche considérable pour un vaccin anti-VIH ou des immunothérapies passives.

Ces deux voies de réponse spécifiques, T CD8+ et humorale, nécessitent pour être générées de bonnes réponses T CD4+ auxiliaires (ou encore nommées réponses T helper, Th). Les LT CD4+ anti-VIH prolifèrent en primo-infection, où leur présence est indispensable à l'amplification rapide des réponses T CD8+, lesquelles contrôlent la réplication virale. Les LT CD4+ Th1 anti-VIH disparaissent rapidement au décours de la primo-infection, probablement du fait de leur infection et de leur forte activation conduisant à leur apoptose. S'ils restent détectables en phase asymptomatique à de faibles fréquences, proches de 0,1 %, leur destruction complète à une phase très évoluée de l'infection (sida) aboutit à la disparition concomitante de l'ensemble des réponses immunitaires anti-VIH. Leur rôle déterminant est cependant souligné par les forts niveaux de réponse T CD4+ anti-VIH associés à la non-progression ou à la progression lente de certains patients (élite contrôleurs ou asymptomatiques à long terme).

Ainsi, l'infection par le VIH sollicite tous les acteurs essentiels du système immunitaire, mais la destruction des LT CD4+, la rapidité d'évolution du virus et l'activation généralisée du système immunitaire qui s'ensuit (cf. *infra*) conduisent les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH à l'échec *(figure 2)*.
Des situations cliniques d'évolution spontanée favorable, patients non-progresseurs à long terme et patients contrôlant le VIH, attestent cependant de la capacité de ces réponses à assurer un rôle protecteur [5]. En effet, pour une partie de ces patients, ce statut clinique est associé à des réponses T CD4, T CD8 et NK de forte intensité et capables d'assurer des fonctions effectrices variées et simultanées. Ces patients ont pour la plupart un phénotype HLA particulier, notamment B25 et/ou B57.

Figure 2 Échappement du VIH aux réponses immunitaires spécifiques



Déplétion des lymphocytes T CD4+

L'infection naturelle est caractérisée par une déplétion progressive des LT CD4+. La primo-infection est suivie par une phase dite asymptomatique, au cours de laquelle une diminution progressive du taux des LT CD4+ est observée parallèlement à la réplication virale. Cette phase dite asymptomatique, qui peut durer une dizaine d'années ou plus, est suivie d'une phase d'aggravation brutale de la lymphopénie T CD4 qui caractérise le stade sida (syndrome d'immunodéficience acquise). Cette phase ultime de l'évolution naturelle de la maladie est caractérisée par de nombreuses réactivations de pathogènes normalement contrôlés par le système immunitaire chez les sujets immunocompétents (CMV ou EBV, cancers viro-induits, mycobactéries, champignons, parasites…) du fait de l'immunodépression. Tout au long de l'évolution de l'infection, la mesure du taux des LT CD4+ est le meilleur biomarqueur du déficit immunitaire [6]. Un taux de LT CD4+ inférieur à 200/µl (15 %) est considéré comme associé à l'entrée dans le stade sida et justifie la prescription de traitements préventifs contre certaines des infections opportunistes.

Différents mécanismes participent à la lymphopénie T CD4+, mesurée dans le sang circulant mais touchant particulièrement le tissu lymphoïde et muqueux [7]. Les mécanismes de destruction directe des LT CD4+ par le VIH prédominent au stade de la primo-infection, où leur fréquence d'infection est élevée, essentiellement par effet cytopathogène du VIH-1 ou par apoptose. Au stade chronique de l'infection, la fréquence d'infection des LT CD4+ diminue et leur déplétion devient principalement la conséquence de mécanismes indirects. Néanmoins, certaines souches virales de pathogénicité accrue (virus utilisant CXCR4 ou certains virus R5 tardifs) peuvent avoir un effet cytopathogène accru (induction de syncytia, apoptose) et leur émergence peut accélérer la déplétion des LT CD4+ à des stades avancés de l'infection.

Mécanismes directs de déplétion

Il existe plusieurs mécanismes directs de déplétion des LT : effet cytopathogène du VIH suite à leur infection, destruction des LT CD4+ infectés après reconnaissance et lyse par les LT CD8+ anti-VIH. Enfin, certaines protéines virales, notamment Tat et Gp120, pourraient, par leurs effets pro-apoptotiques, contribuer à la déplétion des LT CD4+.

Mécanisme indirect : mort cellulaire par activation immunitaire (AICD)

La stimulation antigénique chronique induite par le VIH est responsable de l'activation des LT anti-VIH, mais le VIH induit aussi indirectement l'activation de lymphocytes dirigés contre d'autres cibles (produits microbiens de la flore intestinale, CMV…). Les lymphocytes activés et différenciés en cellules effectrices mémoires sont pour la plupart destinés à mourir par un phénomène appelé mort cellulaire par activation immunitaire (*activated immune cell death*, AICD) qui contribue de façon importante à la déplétion T CD4+ au stade chronique de l'infection VIH.

L'étude comparative des modèles simiens d'infection par le SIV a mis en évidence le rôle clé de l'activation lymphocytaire dans la physiopathologie de l'infection SIV/VIH. L'infection SIV pathogène chez les macaques asiatiques reproduit les éléments clés de l'infection chez l'homme, avec déplétion profonde des LT CD4+ et évolution vers le stade sida. À l'inverse, l'infection SIV non pathogène chez les singes verts d'Afrique et les mangabeys se caractérise par une réplication virale élevée sans déplétion significative des LT CD4+ ni progression vers le stade sida [8]. Les principales différences entre ces deux modèles concernent les niveaux d'activation lymphocytaire, d'apoptose et d'inflammation généralisée qui sont élevés au cours de l'infection SIV pathogène mais quasi-normaux dans l'infection SIV non pathogène. Au niveau intestinal, malgré une certaine déplétion des LT CD4+ muqueux, les LT CD4+ Th17 (cellules T auxiliaires pour de bonnes réponses pro-inflammatoires anti-infectieuses dans ce compartement) sont sélectivement préservés au cours de l'infection SIV non pathogène, et la translocation microbienne est minime. Enfin, au niveau ganglionnaire, il n'y a pas de persistance importante de virus dans les follicules lymphoïdes au cours de l'infection SIV chez les singes verts d'Afrique, à la différence de l'infection VIH-1 chez l'homme et SIV pathogène.
Ainsi, il a été suggéré que la présence d'une activation immunitaire chronique participait de façon importante à la déplétion des LT CD4+. Ceci est corroboré par le fait que l'activation est connue de longue date comme le meilleur marqueur pronostique de l'évolution de la maladie, meilleur que la charge virale elle-même et indépendamment de celle-ci. En particulier, le *set-point* d'activation des lymphocytes T en phase aiguë

de l'infection prédit la perte ultérieure de LT CD4+ et la survenue de la phase sida [9]. L'activation chronique, dont les causes multiples sont détaillées ci-après [10], va donc conduire à l'apoptose de LT CD4+ non infectées. Ceci peut être lié soit à la mort programmée des cellules effectrices une fois l'antigène contrôlé, soit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui vont augmenter l'expression soluble ou membranaire (sur des cellules T CD4+ infectées ou non infectées) de molécules apoptotiques comme le TNF, FAS ou TRAIL, conduisant à la mort des cellules correspondantes.

Échec des mécanismes homéostatiques

Le dernier mécanisme participant à la déplétion des LT CD4+ est la perte des capacités d'homéostasie de ce compartiment. Chez un sujet normal, cette homéostasie est permise d'une part par leur prolifération périphérique en réponse à des signaux cytokiniques ou des antigènes et, d'autre part, par une production par le thymus de nouvelles cellules T naïves. Au cours de l'infection par le VIH, ces mécanismes sont insuffisants pour assurer une compensation des pertes de LT CD4+. L'infection par le VIH est associée à une diminution de la production thymique pouvant s'expliquer, d'une part, par la susceptibilité à l'infection des pré-lymphocytes à certains stades de leur différenciation et, d'autre part, par un dysfonctionnement des cellules stromales indispensables à la bonne différenciation des lymphocytes T. D'autre part, même si l'infection est associée à une forte augmentation de la prolifération périphérique des lymphocytes T (prolifération homéostatique des lymphocytes T naïfs et prolifération de lymphocytes T mémoires secondaire aux réactivations de pathogènes), celle-ci n'est pas suffisante pour compenser les pertes accélérées de LT CD4+.

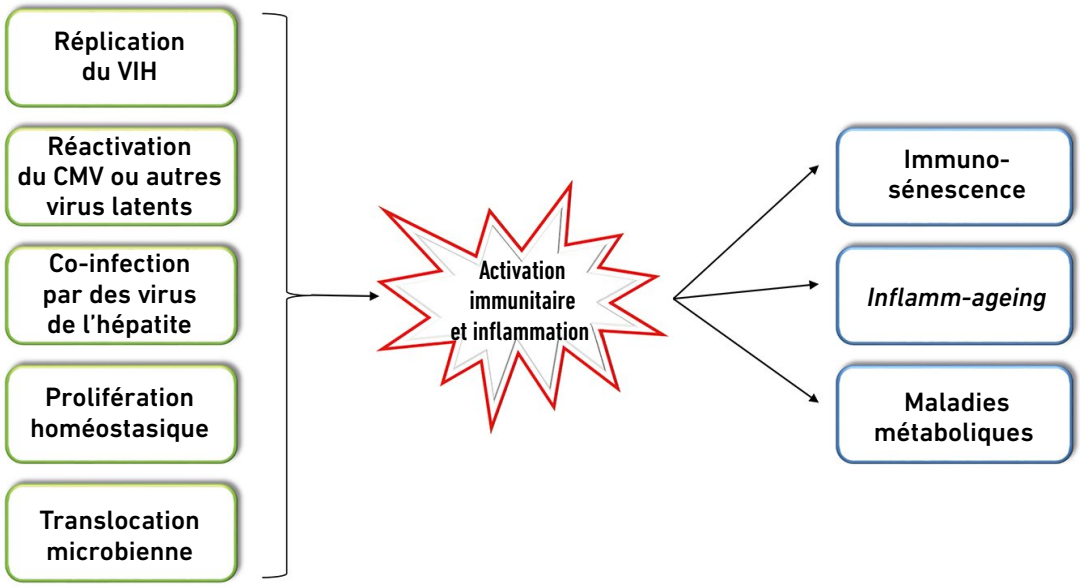
Cellules cibles et compartiments anatomiques

Le tissu lymphoïde ganglionnaire et muqueux intestinal est le siège d'une réplication intense du VIH-1, en particulier au cours de la primo-infection [11]. Les LT CD4+ de la muqueuse intestinale expriment très fortement CCR5, ainsi que l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, capable d'interagir avec la glycoprotéine d'enveloppe virale Gp120. Ils ont par ailleurs, pour la plupart, un phénotype activé. Ils sont donc de ce fait particulièrement susceptibles à l'infection VIH-1, notamment par les virus R5 qui prédominent au cours des phases précoces de l'infection. Au niveau des muqueuses, les CD4 Th17, dont le rôle est majeur contre les bactéries et champignons mais aussi pour assurer l'homéostasie de la muqueuse, semblent particulièrement permissifs à l'infection par le VIH-1 et sont rapidement détruits. L'inflammation locale muqueuse participe également à un déséquilibre de la balance Th17/Treg au profit de ces derniers. Ainsi, la majorité des LT CD4+ de ces compartiments sont détruits lors des premières semaines de l'infection, ce qui n'est pas reflété par la mesure périphérique de ces cellules. Enfin, des données récentes rapportent que d'autres populations cellulaires principalement localisées dans les muqueuses (MAIT, *mucosal associated invariant T cells* ; iNKT, *invariant NK T cells* ; ILC, *innate lymphoid cells*) qui jouent un rôle majeur localement contre les infections, sont aussi rapidement déplétées au cours de l'infection.

Activation immunitaire généralisée (*figure 3*)

Tous les stades de l'infection par le VIH sont caractérisés par une activation du système immunitaire qui a de multiples causes.

Figure 3 Activation immunitaire au cours de l'infection VIH



Directe : réponses immunitaires contre le VIH

Les premiers jours de l'infection sont caractérisés par une sécrétion importante de cytokines et chimiokines conduisant à un état « d'orage cytokinique » (IP-10, IL-12, IL-1β...) prédictif de la perte des LT CD4+. Ce syndrome inflammatoire est rapidement suivi de l'induction de réponses adaptatives anti-VIH qui sont, comme vu ci-dessus, associées à une activation globale des LT quel que soit le stade de l'infection. Enfin, des mécanismes homéostatiques de prolifération des cellules naïves et mémoires, associées à une défaillance des mécanismes régulateurs comme les lymphocytes T régulateurs, cible du virus, participent également, bien que modestement, à l'activation globale.

Indirecte : co-infections virales

Si le VIH-1 reste le stimulus principal, l'activation immunitaire généralisée observée au cours de l'infection par le VIH-1 peut également être le résultat de mécanismes indirects. Une co-infection par d'autres virus, tels que le VHB, le VHC, ou la réactivation d'*Herpesviridae*, notamment CMV, EBV, et HHV8, peuvent être des sources d'activation immunitaire associées à l'infection VIH.

Indirecte : translocation microbienne

Les phénomènes de translocation microbienne à partir de la flore intestinale constituent une autre source importante d'inflammation intestinale et systémique [12]. La barrière immunitaire muqueuse est altérée du fait de la déplétion des Th17 intestinaux et de l'inflammation locale qui va induire une apoptose des cellules épithéliales. Ces

lésions sont à l'origine de la translocation de produits microbiens intestinaux vers la circulation sanguine, source d'activation immunitaire systémique. Le LPS, composant de la paroi des bactéries Gram négatif, active en particulier les monocytes-macrophages par sa liaison au complexe TLR4-CD14. Certaines modifications de la composition du microbiote intestinal observées chez la plupart des patients infectés par le VIH-1 pourraient également avoir un effet pro-inflammatoire.

Conséquences de l'activation généralisée du système immunitaire

À côté des pathologies organiques qu'elle engendre (cardiovasculaires, troubles neurocognitifs, ostéoporose…), l'activation généralisée et chronique du système immunitaire a des conséquences sur l'ensemble de son fonctionnement et peut conduire progressivement à un état dit d'immuno-sénescence [13]. Ainsi, en l'absence de réponses T CD4+ anti-VIH adéquates, la course-poursuite entre le virus et les LT CD8+ anti-VIH épuise le système immunitaire par l'activation qu'elle induit. Ceci conduit à l'accumulation de LT CD8+ anti-VIH mémoires très différenciés et activés, ayant perdu l'expression des molécules de co-activation et exprimant de façon très augmentée des molécules inhibitrices telles que la molécule PD1. Ces LT CD8+ spécifiques non fonctionnels (cytotoxicité diminuée, perte de la capacité de production simultanée de plusieurs cytokines) pourraient participer à l'incapacité du système immunitaire à contrôler le virus efficacement.
Au total, le déficit en LT CD4+ et l'activation chronique du système immunitaire qui caractérisent l'évolution naturelle de l'infection par le VIH vont conduire à un déficit fonctionnel non seulement des LT CD4+ mais aussi, de par le rôle auxiliaire de cette population de cellules dans la mise en place et le fonctionnement de l'ensemble des réponses immunitaires, au tableau de déficit immunitaire caractéristique des patients infectés par le VIH et qui conduit, en l'absence de traitement, au stade sida.

Persistance virale

La persistance du VIH dans les réservoirs viraux constitue un obstacle majeur à l'éradication du VIH avec les stratégies antirétrovirales (ARV) actuelles [14]. Le VIH persiste sous forme de provirus intégrés latents dans les cellules réservoirs, les principales étant les LT CD4+, notamment mémoires centrales et transitionnelles. Certaines sous-populations à très longue durée de vie et ayant des capacités de prolifération homéostatique, telles que les LT CD4+ naïfs, les LT CD4+ mémoires centrales et les cellules souches LT CD4+ mémoires, peuvent également héberger des provirus latents et contribuer à la très longue durée de vie du réservoir viral. Les LT CD4+ exprimant les marqueurs d'épuisement lymphocytaire PD-1 et CTLA-4 semblent particulièrement enrichis en ADN proviral. Les LT CD4+ des centres germinatifs (T_{FH}), qui expriment aussi PD-1, sont des cellules réservoirs très importantes. Enfin, les macrophages sont également un site de persistance du VIH-1, notamment tissulaire, en particulier dans les stades tardifs d'infection. La part de leur contribution au réservoir VIH reste cependant encore imprécise.
La stabilité du réservoir viral, obstacle majeur à l'éradication du VIH-1, est due à la longue durée de vie des cellules hébergeant des provirus latents, à leur prolifération homéostatique, à des phénomènes d'amplification clonale après stimulation des LT CD4+ hébergeant des provirus, et possiblement au réensemencement permanent

de ce réservoir viral par la persistance de foyers résiduels d'infection productive. Certains compartiments anatomiques sanctuaires sont probablement le siège d'une réplication virale résiduelle *a minima*, du fait d'un défaut de pénétration des ARV et/ou des effecteurs immunitaires, notamment T CD8+. Les ganglions lymphatiques, le tube digestif, le système nerveux central et le compartiment génital masculin sont les sanctuaires les mieux caractérisés.
Dans les ganglions lymphatiques, les follicules lymphoïdes sont des sanctuaires immunologiques, protégés des LT CD8+ et des NK, où le VIH-1 peut persister de façon prolongée adsorbé sur les cellules folliculaires dendritiques et dans les LT CD4+ folliculaires (T_{FH}).
Les cellules réservoirs hébergeant du provirus peuvent produire des particules virales de façon stochastique en cas d'activation cellulaire. Néanmoins, une proportion importante des provirus intégrés sont défectifs, et ne sont donc pas susceptibles de produire des particules virales infectieuses. Cependant, ces cellules peuvent produire des protéines virales, qui constituent des stimuli antigéniques pro-inflammatoires.
La persistance du VIH-1 est également la conséquence d'une réponse cellulaire effectrice antivirale insuffisante. L'augmentation de la fréquence des LT régulateurs et l'induction d'un phénotype d'épuisement lymphocytaire contribuent à une inefficacité relative de la réponse T CD8+ anti-VIH.

Reconstitution immunitaire sous traitement ARV

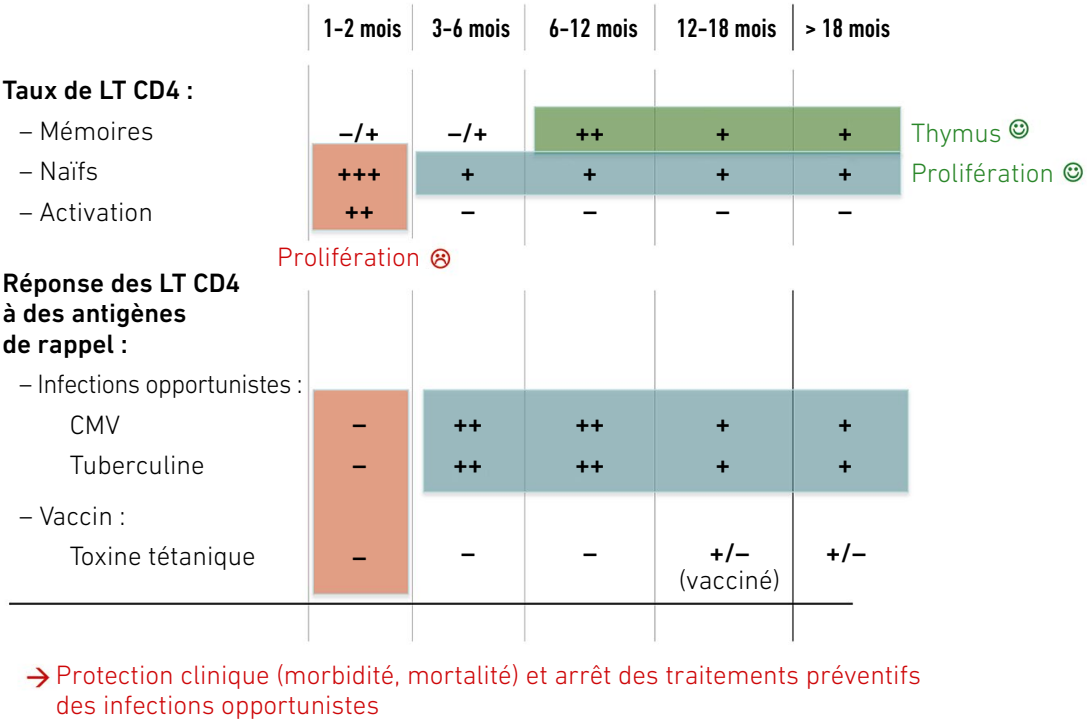
L'arrivée en 1996 des inhibiteurs de protéase permettant en trithérapie d'empêcher de façon durable la réplication virale, a conduit pour la première fois à l'obtention d'une reconstitution du système immunitaire chez les patients virologiquement contrôlés. Celle-ci a permis un déclin de la morbi-mortalité liée aux manifestations opportunistes et l'interruption des traitements prophylactiques. La description initiale de cette reconstitution a été faite au niveau périphérique pour s'intéresser plus récemment aux compartiments tissulaires, véritables enjeux de cette reconstitution.

Mécanismes homéostasiques participant à la reconstitution immunitaire [15]

Deux phases sont classiquement observées à partir des premières observations de patients traités à des taux de LT CD4+ très bas. Une première phase avec une augmentation rapide des LT CD4+, suivie d'une seconde phase d'augmentation persistante plus lente. Brièvement, la première phase qui apparaît dans les premiers mois de traitement est liée, chez ces patients très lymphopéniques, à une redistribution de LT CD4+ des organes lymphoïdes secondaires où ils étaient retenus dans ce contexte de forte activation spécifique et non spécifique. Quand la réplication virale est contrôlée, la diminution brutale, bien que non complète, de l'activation permet la recirculation en périphérie de nombreux LT CD4+ qui participent à la remontée rapide initiale du taux de LT CD4+. Il s'agit cependant de cellules fonctionnellement peu efficaces avec un répertoire restreint. La seconde phase de reconstitution, qui intervient dans les 3 à 6 mois après la mise sous traitement ARV efficace, est constituée d'une remontée lente mais persistante de LT CD4+ naïfs et mémoires. Le contrôle de la réplication virale permet au thymus d'assurer de nouveau la production de LT CD4+ naïfs. Ceci est attesté par la réapparition d'un tissu thymique fonctionnellement actif sur les imageries par TEP-scan et par la production de nouvelles cellules émigrant du thymus.

La réduction quasi complète de l'activation des LT CD4+ permet une diminution de leur prolifération excessive et de leur apoptose. Ces cellules redeviennent alors capables de répondre normalement aux stimulations antigéniques, ce qui permet une prolifération des cellules mémoires T spécifiques qui va participer à la restauration quantitative du compartiment T CD4+. La restauration des capacités fonctionnelles contre des antigènes vaccinaux ou des infections opportunistes est objectivée dans les tests *in vitro* de prolifération lymphocytaire ou de sécrétion de cytokines observée parallèlement au contrôle de la réplication virale. Il est donc clair qu'un contrôle viral prolongé permet, dans la plupart des cas, et même chez des patients traités au stade sida ou âgés, une reconstitution de LT CD4+ quantitativement normale capable de contrôler les infections opportunistes et d'induire des réponses vaccinales (*figure 4*). Si la disparition de l'exposition au virus induit une baisse globale importante des LT CD4+ eT CD8+ anti-VIH, cette situation de très faible exposition au virus permet au compartiment de LT CD4+ mémoire centrales de se déployer au cours du temps. Cependant, la restauration de ces réponses n'est pas capable d'assurer un contrôle du VIH lors d'interruptions thérapeutiques [16].
Dans certaines situations de co-infections, des patients peuvent présenter une reconstitution immunitaire rapide et très forte. On parle alors de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) [17]. L'exemple le plus classique est celui de l'IRIS qui survient chez des patients co-infectés par *Mycobacterium tuberculosis*. De façon schématique (cf. *chapitre dédié*), l'initiation des ARV chez des patients qui, même traités, présentent encore une forte charge antigénique mycobactérienne, va entraîner une stimulation brutale et démesurée des réponses immunitaires T spécifiques de ce pathogène responsable des symptômes d'IRIS (fièvre, adénomégalies…). Une introduction décalée des ARV, pour permettre aux antituberculeux de diminuer la charge bactérienne, permet de limiter le risque d'IRIS.

Figure 4 Profil de reconstitution immunitaire T CD4 sous traitement antirétroviral



Reconstitution des tissus lymphoïdes secondaires [18]

Un contrôle prolongé de la réplication virale sous ARV permet le plus souvent une reconstitution au moins partielle des LT CD4+ dans les tissus lymphoïdes ganglionnaires. Au niveau des sites effecteurs de la muqueuse digestive, la reconstitution LT CD4+ apparaît retardée et incomplète par rapport au sang et aux tissus lymphoïdes organisés chez la plupart des patients traités au stade chronique de l'infection. En particulier, la reconstitution des Th17 reste le plus souvent très incomplète. L'initiation d'un traitement à un stade précoce de l'infection permet une restauration de l'immunité T CD4+ intestinale de meilleure qualité mais néanmoins imparfaite. Les mécanismes qui expliquent cette discordance entre une reconstitution généralement satisfaisante dans le compartiment sanguin et lymphoïde, et une reconstitution moins complète dans la muqueuse intestinale restent encore incomplètement compris. Un défaut de recrutement des LT CD4+ vers la muqueuse intestinale pourrait être impliqué, du fait de perturbations des axes de chimiotactisme CCL25-CCR9 et CCL20-CCR6 [19]. Un autre mécanisme pourrait impliquer la persistance d'une réplication virale dans la muqueuse intestinale, malgré le traitement ARV. Enfin, l'infection VIH s'associe précocement à une fibrose du tissu lymphoïde au niveau ganglionnaire et muqueux. Cette fibrose du tissu lymphoïde, d'autant plus importante que le traitement ARV est initié tardivement, est susceptible de perturber l'homéostasie et la reconstitution lymphocytaire sous traitement, notamment au niveau du tissu lymphoïde mais également muqueux. Ces anomalies sont associées à la persistance d'altérations de la barrière épithéliale, à une infiltration microbienne et à une inflammation locale qui entretient le déficit en cellules Th17. Au total, tout cela conduit à la persistance d'une translocation microbienne, diminuée mais non normalisée sous traitement efficace prolongé, et à une inflammation périphérique persistante. Le contrôle virologique prolongé sous ARV permet donc le plus souvent une reconstitution immunitaire satisfaisante, même si elle reste souvent incomplète, avec en particulier une inflammation persistante susceptible d'induire une morbi-mortalité indirecte. Mais le bénéfice des ARV reste indéniable et d'autant plus important qu'il est initié à un stade précoce.

Conclusion

De nombreuses années de recherche ont permis de mieux appréhender la physiopathologie de l'infection par le VIH même si de nombreuses questions restent posées, en particulier la compréhension de la mise en place d'un équilibre positif entre l'hôte et le virus chez les patients non-progresseurs. La reconstitution immunitaire, si elle est induite tardivement, reste confrontée à des limites, mais il devient de plus en plus clair qu'un traitement précoce permet de les surmonter dans la plupart des cas.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Haase AT. Early events in sexual transmission of HIV and SIV and opportunities for interventions. *Annu Rev Med* 2011;62: 127-39.

[2] Radebe M, Gounder K, Mokgoro M, *et al.* Broad and persistent Gag-specific CD8+ T-cell responses are associated with viral control but rarely drive viral escape during primary HIV-1 infection. *AIDS* 2015;29:23-33.

[3] Walker B, McMichael A. The T-cell response to HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(11).

[4] Moir S, Fauci AS. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev* 2017;275:33-48.

[5] Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, *et al*. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol* 2019;38:31-6.

[6] Phillips AN, Lundgren JD. The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression. *Curr Opin HIV AIDS* 2006;1:43-9.

[7] Doitsh G, Greene WC. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. *Cell Host Microbe* 2016;9:280-91.

[8] Evans DT, Silvestri G. Nonhuman primate models in AIDS research. *Curr Opin HIV AIDS* 2013;8:255-61.

[9] Deeks S, Kitchen CM, L Liu L, *et al*. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequenT CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004;104:942-7.

[10] Younas M, Psomas C, Reynes J, *et al*. Immune activation in the course of HIV-1 infection: Causes, phenotypes and persistence under therapy. *HIV Med* 2016;17:89-105.

[11] Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol* 2008;1:23-30.

[12] Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, *et al.* Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:182-90.

[13] Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, *et al*. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 2017;187:44-52.

[14] Kuo HH, Lichterfeld M. Recent progress in understanding HIV reservoirs. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:137-142.

[15] Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, *et al.* Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol* 2011;32:131-7.

[16] Bongiovanni M, Casana M, Tincati C, *et al.* Treatment interruptions in HIV-infected subjects. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:502-5.

[17] Manzardo C, Guardo AC, Letang E, *et al*. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: A comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther*.2015;13:751-67.

[18] Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, *et al.* Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med* 2006;3:e484. Erratum in: *PLoS Med* 2006;3:e546.

[19] Mavigner M, Cazabat M, Dubois M, *et al.* Altered CD4+ T cell homing to the gut impairs mucosal immune reconstitution in treated HIV-infected individuals. *J Clin Invest* 2012;122:62-9.

IMMUNITÉ DIGESTIVE ET MICROBIOTE INTESTINAL AU COURS DE L'INFECTION VIH : QUAND LE SILENCE DES ORGANES EST TROMPEUR

Jean-Pierre Routy

« *La santé, c'est la vie dans le silence des organes.* » Cet aphorisme du chirurgien français René Leriche, en 1936, s'applique ici paradoxalement pour rendre compte de notre lenteur à reconnaître l'importance des altérations causées par le VIH dans la muqueuse digestive. Or cette inadéquation entre la réponse immunitaire digestive et la présence des microbes intestinaux entraîne un syndrome inflammatoire longtemps méconnu [1]. Celui-ci, en ajoutant ses effets délétères à la persistance du VIH, conduit à une morbidité non infectieuse qui persiste malgré des traitements antirétroviraux (ARV) efficaces.

L'immunité digestive : un « entre soi » et le monde extérieur microbien

Les cellules épithéliales (entérocytes) possèdent avec les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale des fonctions complexes, incluant l'absorption des nutriments, la protection contre les agents infectieux et la tolérance des microbes commensaux. Séparant la lumière digestive de la circulation générale, la barrière digestive assure une protection dynamique constituée d'une couche de cellules épithéliales unies entre elles par des jonctions intercellulaires dont l'ouverture module la perméabilité digestive [2]. L'excès de perméabilité digestive et l'altération de l'intégrité des autres structures immunitaires permettent une translocation de fragments microbiens, qui vont créer une inflammation systémique lors de leur passage dans le sang circulant [3].

Au sein de la muqueuse, les lymphocytes CD4 de type T helper 17 (Th17) et T helper 22 (Th22), spécialisés dans la défense de la muqueuse digestive, et les lymphocytes T régulateurs (Treg) orchestrent d'une part une défense contre les pathogènes et, d'autre part, une tolérance vis-à-vis des microbes commensaux [4]. Ces lymphocytes secrètent localement des interleukines protectrices comme l'interleukine-17 (IL17) et l'IL22 ou tolérantes (pour vivre en bon voisinage avec les microbes commensaux) comme l'IL10 et l'IL37 [4].

Les progrès des techniques de cytométrie de flux, l'analyse de l'expression des gènes microbiens combinés à la bio-informatique ont permis une compréhension nouvelle des interactions hôte-microbes.

Dommages immunitaires liés au VIH : nos entrailles sont touchées en premier

Très vite après la découverte du virus du sida en 1984, Kotler décrit des anomalies bien particulières de la muqueuse digestive chez des patients présentant perte de poids et diarrhée profuse [5]. Ces lésions étaient caractérisées par une forte déplétion des

lymphocytes du grêle et du colon ainsi qu'une altération de la *lamina propria,* laquelle est immédiatement sous-jacente aux cellules épithéliales. De façon inattendue, cette entéropathie du VIH apparaît dès la primo-infection tout en restant asymptomatique durant des années, avant d'être associée à une perte de poids et de la diarrhée qui a fait appeler le sida « la maladie qui rend maigre » (« *slim disease* »). Cette entéropathie très longtemps silencieuse se caractérise par une inflammation et une augmentation de la perméabilité digestive. L'origine de cette entéropathie est reliée à une déplétion rapide et prédominante des CD4 de l'intestin par rapport à ceux du sang et ce, dès le début de l'infection.

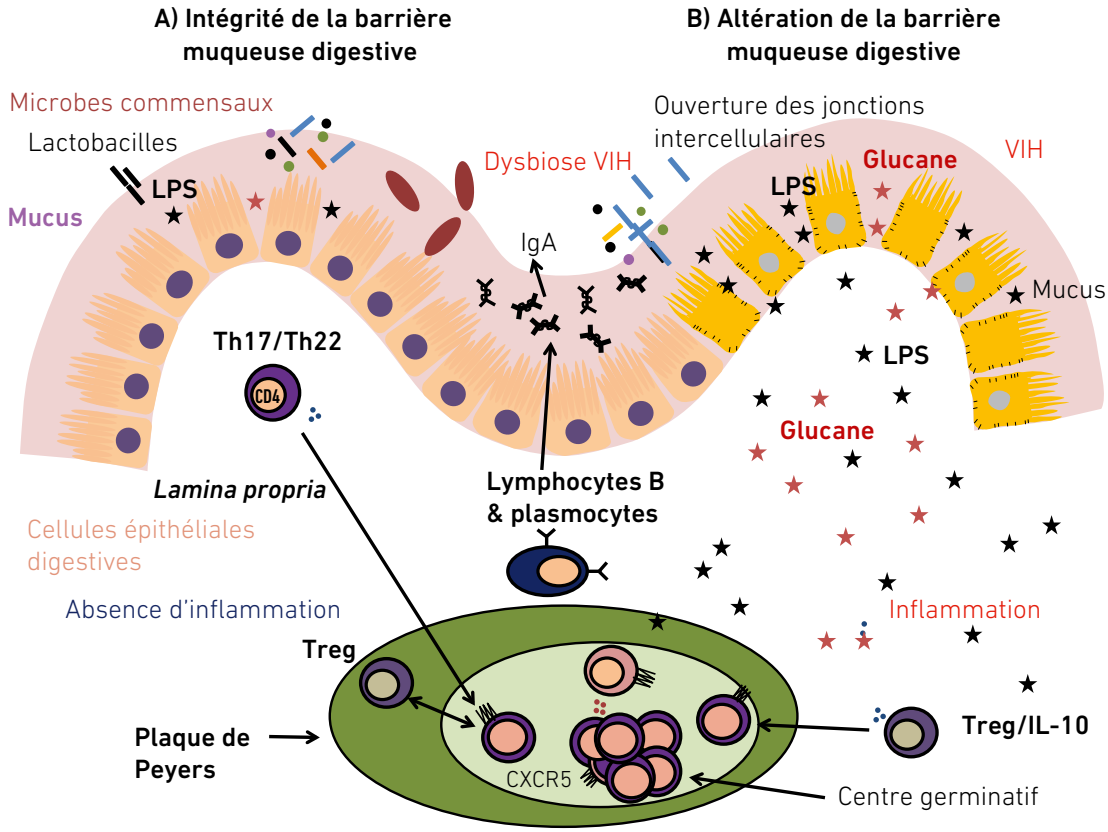
Déplétion des lymphocytes CD4

Il est parfaitement démontré, dans des modèles de singe et chez les personnes infectées, qu'il y a une déplétion prédominante des lymphocytes CD4 digestifs de la *lamina propria* de l'intestin comparé à ceux du sang circulant. Par rapport à des sujets non infectés, cette déplétion des lymphocytes T CD4 digestifs est de l'ordre de 40 % en primo-infection et de plus de 80 % en infection chronique. La déplétion des CD4 évoque la possibilité que ces cellules digestives soient un site privilégié pour la réplication du VIH et qu'une fraction de ces CD4 digestifs persiste pour constituer une partie importante du réservoir du VIH sous traitement ARV [6]. Les études chez les singes ont mis en évidence une forte réplication virale dans la muqueuse digestive et ce dès les premiers jours de l'infection, avec une infection préférentielle des lymphocytes T CD4 digestifs par rapport à ceux du sang. Cela est dû à la forte expression du deuxième récepteur d'entrée du VIH, le CCR5 : en effet, les CD4 exprimant ce récepteur sont très rapidement diminués après avoir été infectés dans le tissu digestif [7]. De la même façon, le corécepteur de domiciliation digestive, l'intégrine alpha-4 bêta-7, agit aussi comme corécepteur d'entrée du VIH en favorisant aussi l'infection cellulaire. La prédominance de l'expression des corécepteurs CCR5 et alpha-4 bêta-7 du VIH sur les CD4 digestifs explique de manière convaincante l'infection préférentielle de ces cellules par le VIH et leur rapide déplétion [8]. Ces CD4 ayant préférentiellement une fonction protectrice des muqueuses de type Th17 et Th22, leur dysfonctionnement ne permettra plus une protection adéquate entre le microbiote digestif et la muqueuse (*figure 1*) [9].

Altération des fonctions des lymphocytes CD4 et CD8 domiciliés dans le tube digestif

Les lymphocytes digestifs ont une mission particulière : ils doivent contribuer à la fois à la défense des infections microbiennes pathogènes et à la tolérance des aliments et des microbes commensaux. Certains CD4 secrétant les cytokines comme l'IL-17 et l'IL-22 sont spécialisés dans la défense antimicrobienne. Leur déplétion est associée à une augmentation relative des T régulateurs (Treg) qui sécrètent de l'IL-10 et réduisent la défense antimicrobienne [10,11]. La diminution du ratio Th17/Treg est associée, dans le colon et dans le sang, à un déséquilibre de la flore microbienne digestive (dysbiose) qui contribue à aggraver l'inflammation générale par un passage augmenté de produits microbiens dans le sang [10,11].

Figure 1 Microbiote digestif, translocation microbienne et inflammation : A) chez une personne non infectée et B) chez une personne infectée par le VIH



Altération de la structure de la muqueuse digestive

La déplétion des CD4 digestifs dans la *lamina propria* conduit à une altération de la barrière épithéliale sus-jacente, qui est seulement constituée d'une couche monocellulaire d'entérocytes séparant l'hôte des microbes de la lumière digestive. Cette altération de la barrière digestive est due à une mort cellulaire par apoptose des entérocytes combinée à une ouverture des jonctions intercellulaires entraînant un passage accru de produits microbiens dans le sang (*leaky gut*), notamment de lipopolysaccharides (LPS) [12]. Cette translocation microbienne contribue à accroître une inflammation systémique qui s'ajoute à celle due au VIH, créant un véritable cercle vicieux auto-entretenu par les microbes digestifs.

Le combat anti-VIH au sein de la muqueuse digestive

Comprendre la réponse anti-VIH élaborée au niveau de la muqueuse est capital pour le développement de vaccins, dans la mesure où la plupart des infections s'effectuent par voie sexuelle donc par les muqueuses. Cependant, l'étude du tissu muqueux reste difficile car des biopsies sont nécessaires et la quantité de lymphocytes présents est faible. Même les études chez le singe ne permettent pas encore d'élucider la dynamique de la réponse anti-VIH au niveau des muqueuses digestives. Toutefois, l'étude des sujets contrôleurs élites (*elite controllers*), capables de contrôler l'infection en absence de

traitement, permet de mieux comprendre les déterminants de la réponse anti-VIH spécifique. Il est bien établi que c'est la réponse T CD8 spécifique qui permet le contrôle viral chez ces contrôleurs élites, chez qui existent très peu d'altérations digestives [13].
Ni la fréquence ni l'ampleur de la réponse spécifique des T CD8 ne semblent différencier les sujets virémiques des contrôleurs élites. Seule la capacité fonctionnelle de secréter trois cytokines à la fois (IL-2, interféron gamma et *tumor necrosis factor* (TNFa)) différencie les contrôleurs des autres sujets pour les réponses lymphocytaires T CD8 et CD4. Cette réponse immunologique associée au contrôle viral s'observe aussi dans d'autres tissus que le tissu muqueux digestif [14].
L'association de techniques de séquençage génomique à haut débit à des analyses fonctionnelles des CD4 anti-VIH chez des patients avant et après traitement ARV permet d'apporter des connaissances nouvelles sur le contrôle viral muqueux. Ainsi, en l'absence de traitement, la réponse spécifique des CD4 est essentiellement le fait des CD4 de type *follicular helper T cell* (TFH cell)-*like*, alors que les contrôleurs d'élite expriment les gènes de type TH17 and TH22. Les sujets virémiques après traitement présentent une réduction de la réponse TFH sans pour autant d'augmentation de l'expression des gènes protecteurs associés à une réponse TH17 and TH22. Il semble donc que la réponse à tropisme digestif TH17, TH22 demeure inopérante au site le plus vulnérable de l'organisme et que les traitements antiviraux restent impuissants à corriger cette réponse fonctionnelle anti-VIH [13,14].
La persistance des altérations de la réponse antivirale spécifique au niveau des muqueuses combinée à l'augmentation de la perméabilité digestive contribue à un passage de produits microbiens vers le sang plus élevé que chez des personnes non infectées.

Translocation microbienne : une micro-invasion silencieuse

Le passage exagéré à travers la barrière digestive de produits microbiens dans le sang, appelé translocation microbienne, a été décrit dans les colites inflammatoires et, plus récemment, dans le diabète. Le passage continuel de ces produits microbiens dans le sang produit une activation immunitaire et une inflammation généralisée [15]. Cette inflammation induit une augmentation du risque cardiovasculaire, de cancer ainsi que de troubles neurocognitifs, y compris chez des patients VIH [16].
Les LPS provenant de bactéries Gram négatives ont été les premiers produits microbiens à démontrer une induction de l'activation immunitaire [17]. L'augmentation du récepteur soluble sCD14, qui se détache après liaison du LPS à son récepteur CD14 sur les monocytes/macrophages, est un marqueur du risque de comorbidités non-sida induit par la translocation des LPS dans le sang circulant [18,19].
Il a été récemment montré que la translocation microbienne ne se limite pas aux produits bactériens mais inclut aussi les champignons. L'élévation du bêta-D glucane circulant provient de *Candida* et de *Saccharomyces* présents dans les selles de patients infectés par le VIH. Cette élévation du bêta-D glucane prédit de façon indépendante le risque de morbidité non-sida. Le mécanisme de l'induction de cette inflammation est lié à l'activation immunitaire des monocytes et macrophages par le récepteur Dectin -1 et, sur les lymphocytes *natural killers*, par le récepteur NKp 30 [20].
Cette inflammation liée à la translocation de produits bactériens et fongiques est d'une grande importance clinique car les ARV n'améliorent pas cet état inflammatoire, en dehors de rares patients traités dès les premières semaines de l'infection [6,7].

Altération de la composition du microbiote digestif

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes) dits commensaux, qui vivent dans un environnement spécifique. Plusieurs milliards de micro-organismes sont présents dans le microbiote intestinal, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules constituant notre organisme [21].
La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et il a été vite présupposé qu'existait une véritable symbiose entre notre organisme et notre flore microbienne.
L'étude de ces micro-organismes en culture ne peut identifier qu'une minorité d'espèces, le plus souvent bactériennes [22]. La mise au point de techniques de séquençage à haut débit du matériel génétique a permis une accélération de cette recherche, où les interactions hôte-microbiote, des micro-organismes entre eux et leurs métabolites prennent de plus en plus d'importance en matière de santé.
Cette révolution dans les connaissances a permis de décrire une altération de la composition du microbiote digestif (dysbiose) au cours de l'infection par le VIH. Cette dysbiose digestive est caractérisée par une faible diversité des populations microbiennes et une augmentation de certaines bactéries et de champignons [23]. Il existe une association forte entre la composition du microbiote, la translocation microbienne et le degré d'inflammation systémique [23]. Il reste à définir si cette dysbiose est la cause ou la conséquence des altérations immunitaires durant l'infection à VIH.

Interventions thérapeutiques

Un traitement ARV conduit, après plusieurs années et chez la plupart des patients, à une reconstitution des CD4 circulants [24]. Cette amélioration immunitaire et clinique contraste avec la faible correction des dommages immunitaires au niveau de la muqueuse digestive et de la normalisation de son microbiote. Même initié très précocement durant la primo-infection, un traitement ARV limite les troubles immunitaires observés au niveau muqueux sans jamais les corriger [25].
Des traitements à visée digestive comme les pré- ou probiotiques ont donné des résultats modestes et passagers. Des études cliniques visant soit à réparer les dommages de la muqueuse digestive soit à modifier la composition du microbiote digestif sont en cours.

Conclusion

Les altérations immunitaires au niveau du tube digestif, qu'elles soient liées au VIH lui-même ou aux microbes digestifs et à la translocation microbienne, jouent un rôle essentiel dans la persistance d'une inflammation délétère et dans la taille du réservoir viral [26,27]. Seules des études au niveau des tissus muqueux pourront permettre de comprendre la dynamique de ces altérations puis d'évaluer des interventions spécifiques capables de rebâtir une immunité digestive protectrice [28].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Liu J, Williams B, Frank D, *et al*. Inside out: HIV, the gut microbiome, and the mucosal immune system. *J Immunol* 2017;198:605-14.

[2] Hoel H, Hove-Skovsgaard M, Hov JR, *et al.* Impact of HIV and type 2 diabetes on gut microbiota diversity, tryptophan catabolism and endothelial dysfunction. *Sci Rep* 2018;8:6725.

[3] Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-33.

[4] Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: Local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol* 2016;16: 79-89.

[5] Kotler DP. Wasting syndrome: nutritional support in HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;10:931-4.

[6] Allers K, Puyskens A, Epple HJ, *et al.* The effect of timing of antiretroviral therapy on CD4+ T-cell reconstitution in the intestine of HIV-infected patients. *Mucosal Immunol* 2016;9:265-74.

[7] Hensley-McBain T, Berard AR, Manuzak JA, *et al*. Intestinal damage precedes mucosal immune dysfunction in SIV infection. *Mucosal Immunol* 2018;11:1429-40.

[8] Gosselin A, Monteiro P, Chomont N, *et al.* Peripheral blood CCR4+CCR6+ and CXCR3+CCR6+CD4+ T cells are highly permissive to HIV-1 infection. *J Immunol* 2010;184:1604-16.

[9] Gosselin A, Wiche Salinas TR, Planas D, *et al*. HIV persists in CCR6+CD4+ T cells from colon and blood during antiretroviral therapy. *AIDS* 2017;31:5-48.

[10] Jenabian MA, Patel M, Kema I, *et al*. Distinct tryptophan catabolism and Th17/Treg balance in HIV progressors and elite controllers. *PloS One* 2013;8:e78146.

[11] Said EA, Dupuy FP, Trautmann L, *et al*. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4+ T cell activation during HIV infection. *Nat Med* 2010;16:452-9.

[12] Ramendra R, Isnard S, Mehraj V, *et al*. Circulating LPS and (1- > 3)-b-D-Glucan: A folie à deux contributing to HIV-associated immune activation. *Front Immunol* 2019;10:465.

[13] Morou A, Brunet-Ratnasingham E, Dubé M, *et al.* Altered differentiation is central to HIV-specific CD4(+) T cell dysfunction in progressive disease. *Nat Immunol* 2019;20:1059-70.

[14] Porichis F, Hart MG, Massa A, *et al*. Immune checkpoint blockade restores HIV-specific CD4 T cell help for NK cells. *J Immunol* 2018;201:971-81.

[15] Wacleche VS, Landay A, Routy JP, *et al.* The Th17 lineage: From barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 pathogenesis. *Viruses* 2017;9.

[16] Hsu DC, Sereti I. Serious non-AIDS events: Therapeutic targets of immune activation and chronic inflammation in HIV infection. *Drugs* 2016;76:533-49.

[17] Klatt NR, Estes JD, Sun X, *et al*. Loss of mucosal CD103+ DCs and IL-17+ and IL-22+ lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. *Mucosal Immunol* 2012;5:646-57.

[18] Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, *et al*. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71.

[19] Planas D, Zhang Y, Monteiro P, *et al*. HIV-1 selectively targets gut-homing CCR6+CD4+ T cells via mTOR-dependent mechanisms. *JCI Insight* 2017;2.

[20] Merhaj V, Ramendra R, Isnard S, *et al.* Circulating (1→3)-β-D-Glucan is associated with immune activation during HIV infection. *Clin Infect Dis* 2019 Mar 16. pii: ciz212.

[21] Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, *et al*. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis* 2015;211:19-27.

[22] Nowak P, Troseid M, Avershina E, *et al*. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection. *AIDS* 2015;29:2409-18.

[23] Neff CP, Krueger O, Xiong K, *et al*. Fecal microbiota composition drives immune activation in HIV-infected individuals. *EBioMedicine* 2018;30:192-202.

[24] Lu W, Feng Y, Jing F, *et al.* Association between gut microbiota and CD4 recovery in HIV-1 infected patients. *Front Microbiol* 2018;9:1451.

[25] Deusch S, Serrano-Villar S, Rojo D, *et al*. Effects of HIV, antiretroviral therapy and prebiotics on the active fraction of the gut microbiota. *AIDS.* 2018;32:1229-37.

[26] Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, *et al*. International AIDS Society global scientific strategy: Towards an HIV cure 2016. *Nat Med* 2016;22:839-50.

[27] Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, *et al.* HIV. *Lancet* 2018;392:685-97.

[28] Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, *et al*. Montreal primary HIV infection study; Canadian cohort of HIV+ slow progressors; Canadian HIV and Aging cohort groups. Plasma levels of C-type lectin REG3α and gut damage in people with HIV. *J Infect Dis* 2019 Aug 23. pii: jiz423.

Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge

Constance Delaugerre, Coumba Touré Kane, Marie-Laure Chaix

Enjeux du dépistage

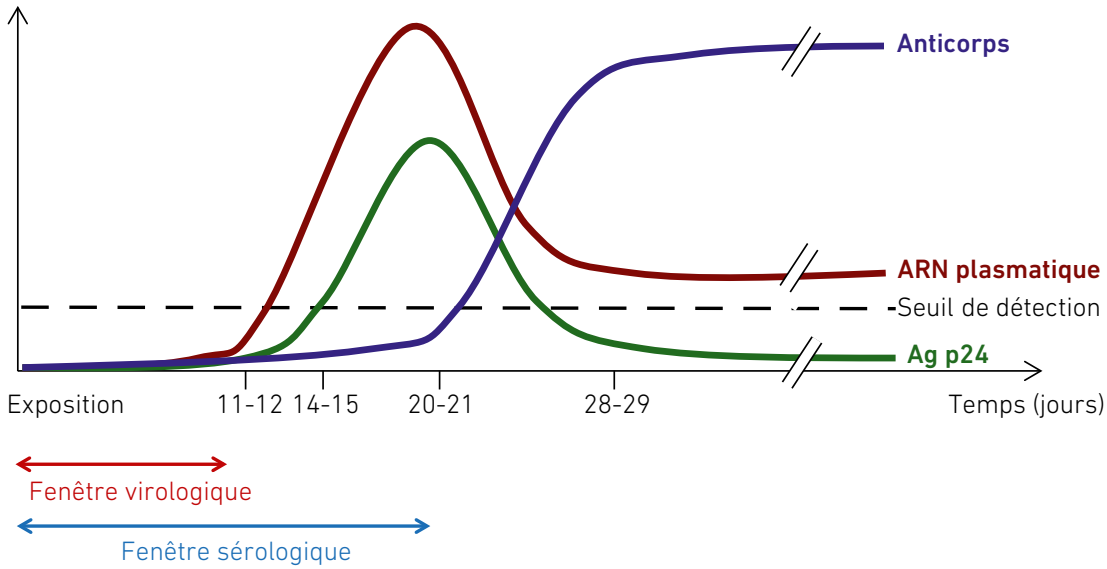
Le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH sont des enjeux majeurs de la lutte contre l'épidémie, pour les individus comme pour la collectivité. L'enjeu, pour les individus, réside dans l'instauration précoce d'un traitement antirétroviral (ARV) dont l'efficacité sur la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au VIH a été clairement démontrée. Au niveau de la collectivité, le traitement ARV précoce, conséquence bénéfique directe du dépistage, contribue à diminuer le risque de transmission du VIH par le contrôle de la réplication virale et, donc, à mieux contenir la diffusion de l'épidémie. Le dépistage constitue également un outil de prévention dans la mesure où, lorsque le statut vis-à-vis du VIH est connu, il est possible de renforcer les conseils concernant les comportements pouvant éviter une transmission (si la personne est infectée) ou une contamination (si la personne ne l'est pas), en proposant notamment une prophylaxie adaptée (préservatif, traitement, prophylaxie préexposition, traitement post-exposition).

Outils du dépistage/diagnostic

Cinétique des marqueurs (*figure 1*)

La cinétique des marqueurs virologiques et immunologiques permet de comprendre les indications et les limites des différents tests de dépistage. Après la contamination, une période d'environ 10 jours, dite d'« éclipse » ou « fenêtre virologique », est caractérisée par l'absence de tout marqueur détectable. L'ARN VIH plasmatique est le marqueur virologique le plus précoce, pouvant être détecté dans un délai médian de 10 jours après la contamination.
L'antigène p24, protéine de capside du VIH, est détecté à partir du 15e jour. La réponse anticorps spécifique du VIH (IgG et IgM) apparaît à partir de 21 jours et dépend de la sensibilité des différents tests utilisés. La période sans détection d'anticorps est appelée fenêtre sérologique.

Figure 1 Cinétique des marqueurs au cours de l'infection par le VIH



Principe et performance des tests

Les tests biologiques de détection du VIH sont de deux types :
- tests indirects, ou sérologiques, visant à détecter dans le sang les anticorps produits par le système immunitaire contre les antigènes du virus ;
- tests directs, reposant sur la mise en évidence du virus (détection d'un composant du virus comme l'antigène p24 ou l'ARN génomique).

Le choix des tests dépend de l'âge du sujet testé : chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois, le dépistage et le diagnostic de l'infection à VIH se font à l'aide des tests sérologiques ; chez l'enfant de moins de 18 mois, ils font obligatoirement appel aux tests de détection directe du virus.

Test de dépistage ELISA

Le principe des tests immuno-enzymatiques anticorps (dit « de 3e génération ») consiste à utiliser des peptides immunogènes ou des protéines recombinantes du VIH-1 (groupe M et O) et du VIH-2 sur un support solide pour capter les anticorps spécifiques présents dans le sérum.
La révélation se fait en utilisant soit un anticorps secondaire anti-IgG humain, soit un peptide VIH conjugué à une peroxydase, digérant son substrat en générant un changement colorimétrique mesuré par spectrophotométrie.
Les tests de 3e génération détectant les IgG et IgM spécifiques du VIH sont positifs en médiane 23 jours (interquartile 25-75 % : 18-29 jours) [1] après la contamination.
Les tests ELISA de 4e génération détectent également l'antigène p24 du VIH-1 par l'ajout d'un anticorps monoclonal spécifique de l'antigène p24, avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de 2 UI/ml (50 pg/ml). Ces tests mixtes et combinés sont plus sensibles pour dépister une infection récente (18 jours en médiane après la contamination – interquartile 25-75 % : 13-24 jours [1]). Ils sont très sensibles (> 99 %), automatisables et peu coûteux. Certaines trousses rendent séparément la détection de l'antigène p24 et des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2.

Test rapide d'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). Il s'agit de tests immunochromatographiques ou d'immunoconcentration pour la détection qualitative des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. L'échantillon est déposé sur la zone de dépôt. Si des anticorps anti-VIH-1 et/ou anti-VIH-2 sont présents, ceux-ci vont se fixer aux antigènes VIH-1/2 fixés sur le support du test (antigènes recombinants du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-1 du groupe O et d'un peptide de synthèse du VIH-2). C'est ce complexe antigène-anticorps qui sera révélé par l'apparition d'une deuxième bande (ou point) colorée sur le test, la première bande (ou point) correspondant à la réaction « contrôle » permettant de s'assurer que le test n'est pas défectueux et a été bien réalisé. Les TROD sont pratiqués sur du sang total, du sérum, du plasma ou du liquide craviculaire (salive). Il existe désormais des tests combinant la recherche de l'antigène p24 et d'anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 (TROD 4e génération).
La sensibilité de ces tests dépend de la matrice et elle est plus importante pour le plasma et le sang capillaire (> 95 %) que pour la salive (85-90 %), ce qui n'a pas permis l'utilisation des tests salivaires en France. La sensibilité des TROD anticorps, proche de 100 % en phase chronique, est plus faible en cas d'infection récente (entre 65 et 85 %). Elle est meilleure avec les TROD combinés Ag/Ac [2]. Les TROD anticorps se positivent en médiane 31 jours (interquartile 25-75 % : 26-37 jours) après la contamination [1].
Ces tests peuvent être négatifs en cas de primo-infection, d'utilisation chez des personnes contrôlées sous traitement ARV et ne doivent pas être utilisés dans un contexte de « *retesting* » [3]. Le taux de faux positifs est estimé entre 1 et 5 % et rend indispensable l'utilisation d'un second test de dépistage (soit rapide, soit ELISA).
L'intérêt majeur des TROD réside dans l'absence de risque d'erreur d'étiquetage et dans l'obtention du résultat qui peut être rendu directement à la personne, avec un risque minimum de la perdre de vue entre le prélèvement et l'annonce du résultat. Cependant, ils présentent l'inconvénient du manque de traçabilité ne permettant pas la vérification des résultats du test.
Enfin, leur évaluation pour obtenir le marquage CE est souvent réalisée sur des panels de sérums de séroconversion et de virus de différents groupes/sous-types, mais rarement sur sang capillaire ou salive auprès d'un nombre important de personnes représentant diverses situations (primo-infection, groupe et sous-type VIH-1, VIH-2, forte immunodépression, traités). En France, ces tests doivent toujours être confirmés par un test ELISA de 4e génération.
Les autotests sont des tests rapides, réalisés sur le sang total ou la salive, qui exploitent la même technologie que les TROD (parfois à partir d'un très faible volume de sang). 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.

Test de confirmation : Western Blot/Immunoblot

Le Western Blot est préparé selon une procédure fondée sur la migration/séparation sur un gel d'électrophorèse des protéines natives dénaturées du VIH-1 et du VIH-2, issues d'un lysat de virus avant transfert sur une membrane de nitrocellulose. Le sérum est déposé sur la bandelette de nitrocellulose et les anticorps anti-VIH présents vont se fixer sur les différents antigènes. Un anticorps secondaire (anti-IgG humain) marqué à la phosphatase alcaline va réagir avec les anticorps anti-VIH présents ; la lecture est visuelle.

Le Western Blot VIH-1 est considéré comme positif quand le sérum du sujet contient des anticorps contre au moins deux bandes d'enveloppe parmi les suivantes : gp160, gp120 ou gp41, et une autre bande correspondant à une réactivité gag (p55, p24, p18) ou à une réactivité pol (p68, p52, p34). Le profil anti-gp160 et anti-p24 évoque le plus souvent le début d'une séroconversion. Ce test est moins sensible que les tests ELISA et se positive en médiane 36 jours (interquartile 25-75 % : 31-43 jours) après la contamination [1].
La technique des immunoblots fait appel aux mêmes principes que le Western Blot mais utilise des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse déposés sur des bandelettes de nylon ou de nitrocellulose. Néanmoins, l'utilisation d'un nombre restreint d'antigènes conduit à une moindre capacité de datation de l'infection en phase précoce.
La révélation de ces tests, le plus souvent subjective, peut être améliorée par une lecture et une interprétation automatisées. Ces tests, plus coûteux que les TROD et ELISA, ne sont pas utilisés dans certains pays à ressources limitées.

Test de différenciation VIH-1/VIH-2

Il existe des tests immunochromatographiques ou utilisant la technique Luminex permettant de détecter les anticorps spécifiques du VIH-1 (anti-gp120, anti-gp41, anti-p24) et les anticorps du VIH-2 (anti-gp36) dans le sérum ou le sang. Ces tests sont généralement réalisés en amont du Western Blot VIH-1 ou VIH-2.

Détection de l'antigène p24

Elle se fait par technique ELISA. Son intérêt essentiel est le diagnostic d'une primo-infection avant la séroconversion anticorps, car l'antigène p24 est détectable environ 15 jours après le contage, alors que les anticorps sont présents seulement 21 à 26 jours après. Les tests combinés antigène-anticorps remplacent la recherche isolée de l'antigène p24.

Détection de l'ARN viral par PCR

L'ARN VIH dans le plasma est quantifié par une technique de biologie moléculaire très sensible (cf. *supra*). L'ARN viral est détectable dès 7 à 10 jours après la contamination. Plus sensible que la détection de l'antigénémie p24, elle remplace de plus en plus celle-ci, notamment en cas de suspicion de primo-infection.

Stratégies de dépistage

Pour affirmer la séropositivité vis-à-vis du VIH, deux tests sérologiques sont nécessaires : le premier test doit avoir une sensibilité élevée (> 99 %), afin de ne pas méconnaître la présence d'anticorps dirigés contre le VIH ; le second doit avoir une forte spécificité (> 98 %), afin de pouvoir confirmer que les anticorps détectés sont bien des anticorps dirigés contre le VIH.

Indication et algorithme de dépistage en France

La diversité des tests (ELISA 4e génération, TROD, autotest) permet un accès individualisé au dépistage et une adaptation de l'offre aux populations à cibler de façon prioritaire

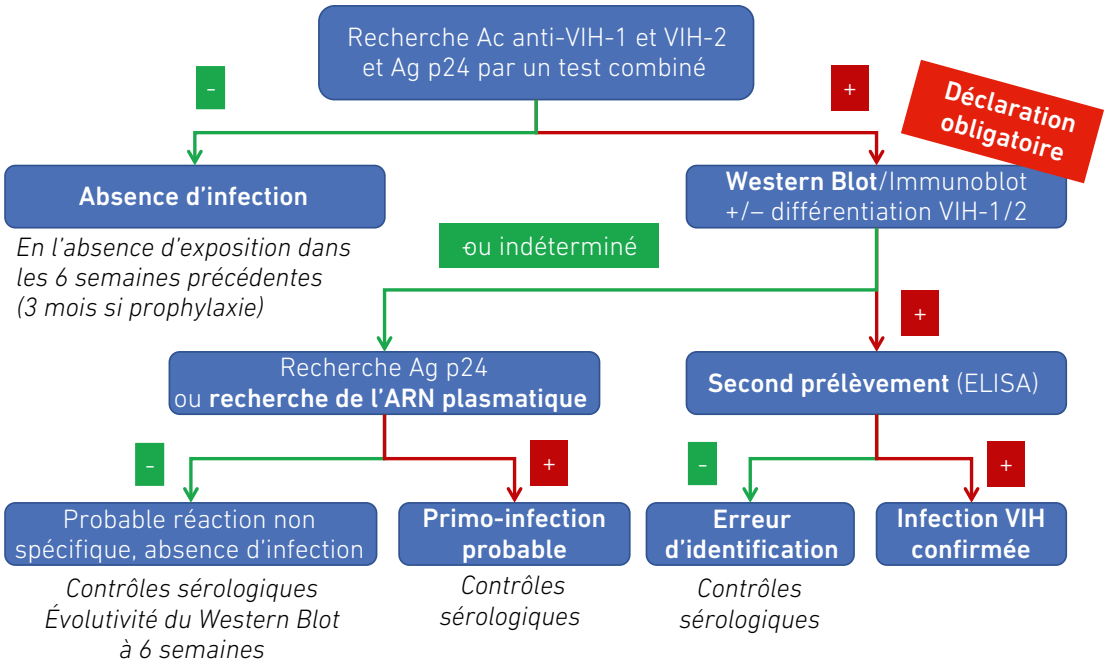
(Haute Autorité de santé, mars 2017, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024411/fr/reevaluation-de-la-strategie-de-depistage-de-l-infection-a-vih-en-france). La combinaison de ces outils est souhaitable dans une démarche régulière de dépistage au sein des populations clés. Le dépistage de l'infection à VIH est volontaire et peut être réalisé : (1) sur proposition d'un professionnel de santé, quel que soit le recours aux soins (consultation ambulatoire, admission dans un service d'urgence, séjour hospitalier, visite de médecine préventive pour les étudiants) ; (2) dans une structure associative ou un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) ; (3) dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale.
Le recours aux TROD du VIH est particulièrement adapté dans les circonstances d'urgence suivantes : (1) accident professionnel d'exposition au sang ou exposition sexuelle, pour la détermination du statut sérologique du sujet source afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un traitement antirétroviral post-exposition ; (2) accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique vis-à-vis du VIH n'est pas connu ; (3) urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade sida.
Le dépistage est obligatoire pour les dons du sang, d'organes, de tissus ou de sperme.

Stratégie diagnostique de l'infection par le VIH en France (*figure 2a*)

Le test obligatoire est le test ELISA de 4e génération mixte et combiné. En cas de positivité, une confirmation par Western Blot/Immunoblot VIH-1 est réalisée sur le même échantillon sanguin. Les tests ELISA très sensibles peuvent présenter un défaut de spécificité (0,5 % de faux positifs dans la population générale). Quand le Western Blot confirme l'infection par le VIH-1, l'affirmation de l'infection par le VIH nécessite un contrôle par un test ELISA sur second prélèvement pour éliminer un risque d'erreur d'identité.
En cas de Western Blot négatif ou « indéterminé », trois situations peuvent être envisagées :
- un début de séroconversion qui se complètera sur un nouveau Western Blot en 3 semaines ; la recherche de l'ARN VIH plasmatique ou de l'antigène p24 est alors préconisée ;
- une positivité VIH-2, qui sera confirmée par un Western Blot VIH-2 ;
- une réaction non spécifique, non liée au VIH (cas le plus fréquent). 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.

Si le TROD ou l'autotest anticorps est positif, la réalisation d'un test ELISA 4e génération est obligatoire. Toutefois, ces TROD n'offrant pas le même niveau de sensibilité que les tests ELISA combinés au cours de la primo-infection, ils ne doivent pas être utilisés en cas de suspicion d'infection récente (datant de moins de 3 mois), car ils risquent d'être négatifs et donc de retarder, voire d'exclure, le diagnostic d'infection à VIH. Un résultat négatif de TROD ne peut pas être interprété en cas de prise de risque datant de moins de 3 mois. L'implémentation des TROD antigène/anticorps est encore très limitée et ces tests ne sont pas inclus dans des recommandations spécifiques.
Les autotests sur sang capillaire sont autorisés en France depuis 2015. En cas de résultat positif, la confirmation par un test de dépistage combiné, puis par un Western Blot reste indispensable pour affirmer le diagnostic.

Figure 2a Algorithme de dépistage de l'infection par le VIH – Recommandations en France



Indication et algorithme de dépistage de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mars 2016

Les stratégies de dépistage standardisées de l'OMS (*figure 2b*) sont simples, peu onéreuses et permettent d'obtenir un diagnostic du VIH le plus sûr possible. Elles diffèrent selon la prévalence du VIH dans les populations, faible (< 5 %) ou forte (≥ 5 %). Dans les deux cas cependant, une série de trois tests différents – tests diagnostiques rapides (dits TDR), tests immunoenzymatiques (ELISA) ou autres tests supplémentaires – est nécessaire pour poser le diagnostic d'infection à VIH.

Une combinaison bien choisie de TDR et/ou d'ELISA dans un algorithme de dépistage national validé peut fournir des résultats aussi fiables que ceux de combinaison ELISA/Western Blot classiques, pour un coût beaucoup plus faible. En outre, avec un algorithme utilisant des TDR, une personne testée peut prendre connaissance de son statut VIH le jour même du dépistage. La *figure 2b* indique les stratégies de dépistage recommandées par l'OMS selon la prévalence de l'infection.

Le test choisi pour être utilisé en premier (première intention ou A1) devra présenter la sensibilité la plus élevée, alors que les tests de deuxième (A2) et de troisième (A3) intentions devront posséder la spécificité la plus élevée.

L'OMS recommande depuis décembre 2016 l'utilisation des autotests comme approche supplémentaire pour le dépistage du VIH (https://www.who.int/hiv/pub/vct/who-recommends-hiv-self-testing/fr/). Un autotest réactif doit être contrôlé par des tests supplémentaires réalisés par un prestataire qualifié en utilisant un algorithme de dépistage national validé.

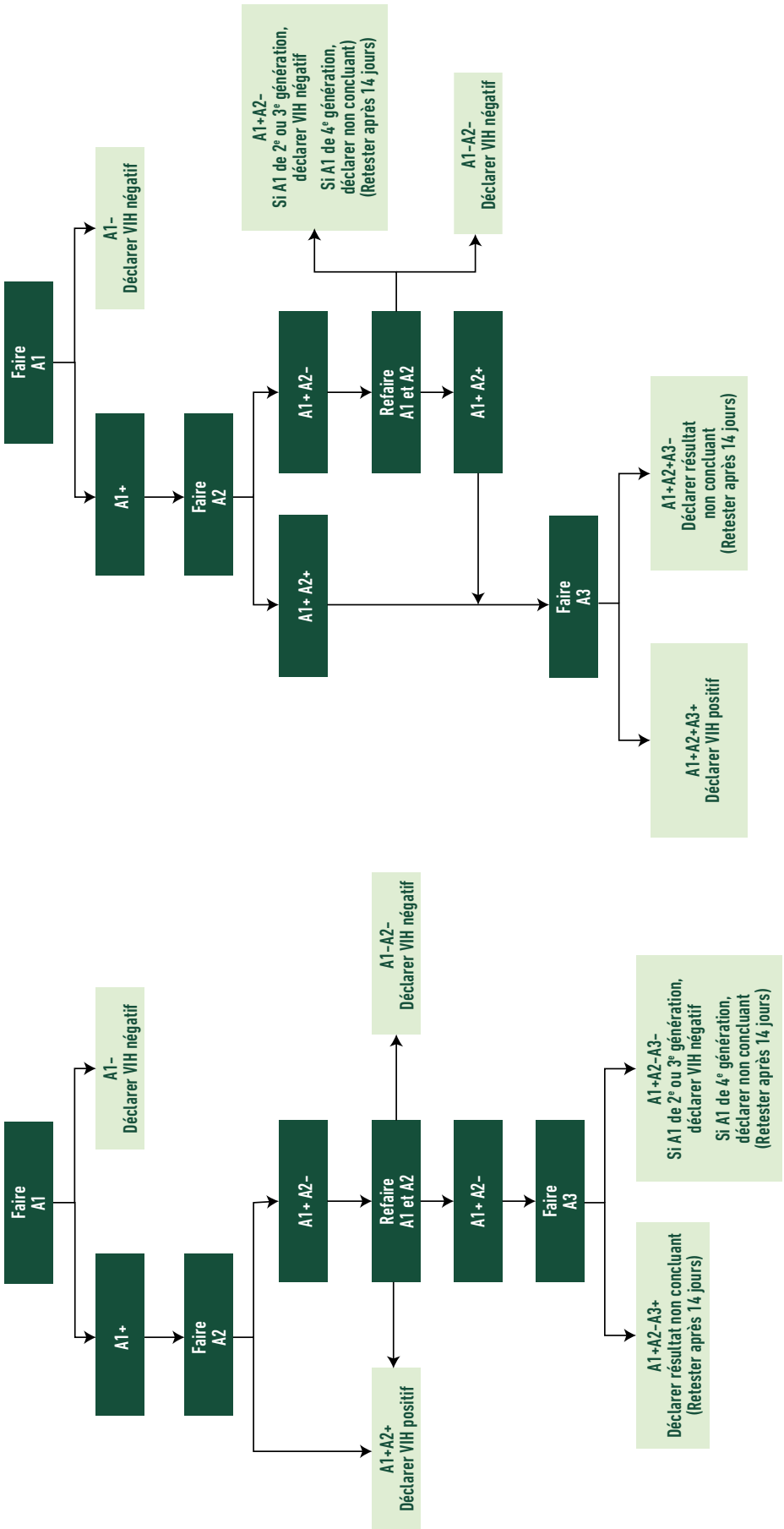


Figure 2b Algorithme de dépistage de l'infection par le VIH – Recommandations OMS 2016

Pour les stratégies avec TDR ou autotest, les personnes présentant un résultat négatif doivent réaliser un nouveau dépistage en cas d'exposition potentielle au virus dans les 6 semaines précédentes ou en cas d'exposition permanente à un risque élevé de VIH. Dans certains pays comme la Thaïlande, dans le cas de suspicion de primo-infection chez des personnes exposées au VIH avec un TDR négatif, la recherche de l'ARN VIH est effectuée sur des *pools* de plasma (environ 10 à 15 personnes), diminuant ainsi les coûts en recherchant un marqueur précoce d'infection. En cas de positivité du *pool*, il faut alors compléter par des tests individuels pour trouver les individus positifs.

Dépistage chez le nouveau-né de mère séropositive pour le VIH

Du fait du passage transmembranaire des anticorps anti-VIH de la mère, la sérologie VIH est positive dès la naissance et persiste jusqu'à 16 à 18 mois. Le diagnostic de l'infection par le VIH chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 2 ans repose alors sur la détection du génome viral, soit l'ARN VIH plasmatique, soit l'ADN VIH cellulaire. Le diagnostic d'infection comprend deux prélèvements positifs, quels que soient la technique utilisée et le moment du prélèvement. Le diagnostic de non-infection repose sur l'obtention de deux prélèvements négatifs après l'âge de 1 mois, dont l'un réalisé au moins 1 mois après l'arrêt de la prophylaxie ou de l'allaitement.

Dépistage dans les programmes de prévention préexposition par les ARV (PrEP)

Avant toute inclusion d'une personne dans un programme de PrEP, il faut impérativement éliminer le diagnostic d'infection VIH en cours en privilégiant les tests adaptés au dépistage des primo-infections, (ELISA ou TROD combinant antigène/anticorps). En outre, le suivi répété tous les 3 mois de la sérologie, prévu dans les programmes de PrEP et qui concernent des personnes très exposées au VIH, conduits à dépister des infections au stade très précoce. Les recommandations françaises de 2018 préconisent de réaliser une sérologie VIH ELISA 4e génération avant le début de la PrEP, un mois après pour exclure une séroconversion sous PrEP, puis tous les 3 mois [4]. Au moindre doute de primo-infection, symptomatique ou pas, une recherche de l'ARN VIH (quantification de la charge virale [CV]) doit être réalisée.
Le diagnostic d'infection VIH sous PrEP peut être complexe, nécessitant le recours à un avis d'expert. La présence d'ARV peut compliquer l'interprétation des tests de dépistage en augmentant le délai d'apparition des anticorps, en entraînant leur disparition (« séroréversion ») ou en négativant la CV.

Le suivi virologique de l'infection par le VIH : la charge virale

La mesure de la CV est indispensable à la prise en charge d'un patient sous traitement ARV. La réplication virale sous traitement mesurée par la CV a des conséquences importantes sur l'émergence de résistance aux antirétroviraux, ainsi que sur la transmission du VIH. La quantification de la réplication virale est un marqueur pronostique de l'évolution de l'infection sans traitement et permet de mesurer l'efficacité du traitement. La quantification de la CV est devenue une recommandation forte de l'OMS pour toutes les personnes vivant avec le VIH.

La plupart des techniques sont basées sur l'extraction et l'amplification de l'ARN viral circulant dans le plasma. Ce sont des systèmes automatisés sur des plateformes fermées utilisant des réactifs commercialisés par le fournisseur de la plateforme. Il existe également des trousses marquées CE-IVD destinées à des plateformes ouvertes, mais leur validation par des experts est encore limitée.
Outre ces techniques dites conventionnelles, des approches alternatives sont proposées, particulièrement dans les pays à ressources limitées, par l'introduction et l'expansion des équipements au point de prestation ou *point of care* (POC), pour une meilleure accessibilité géographique (cf. *infra*).

Les techniques conventionnelles

La CV plasmatique est la quantification directe de l'ARN viral à l'aide de technologies d'amplification des acides nucléiques (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction* [RT-PCR]) ou d'amplification des signaux (*transcription-mediated amplification* [TMA], *nucleic acid sequence-based amplification* [NASBA]). La première étape consiste en l'extraction des acides nucléiques, soit totaux, soit spécifiques des ARN viraux, sur des plateformes automatisées pour la plupart des tests disponibles, ou bien sur un système manuel par colonne pour le test générique Biocentric. L'amplification consiste à cibler des régions conservées du génome viral à l'aide d'amorces et de sondes, soit par RT-PCR en temps réel, soit par transcription de l'ARN viral (*figure 3*). La quantification est possible grâce à l'ajout d'un contrôle interne de quantification (brevet Roche) ou à l'aide d'une courbe de calibration à partir d'un standard de quantification. Les seuils de quantification sont compris entre 10 et 200 copies/ml de plasma et l'étendue d'amplification peut atteindre 10^8 copies/ml.
L'ensemble des tests disponibles permet d'amplifier les différents groupes de VIH-1 (M et O surtout) et de nombreuses formes recombinantes (CRF et URF). En revanche, très peu de techniques commercialisées amplifient le VIH-2, excepté le test spécifique VIH-2 développé par Biocentric (GENERIC HIV-2 Charge Virale®) (cf. *chapitre « VIH-2 »*).
Le *tableau 1* résume les principales caractéristiques des techniques commerciales les plus utilisées.

Figure 3 Techniques de mesure de la charge virale

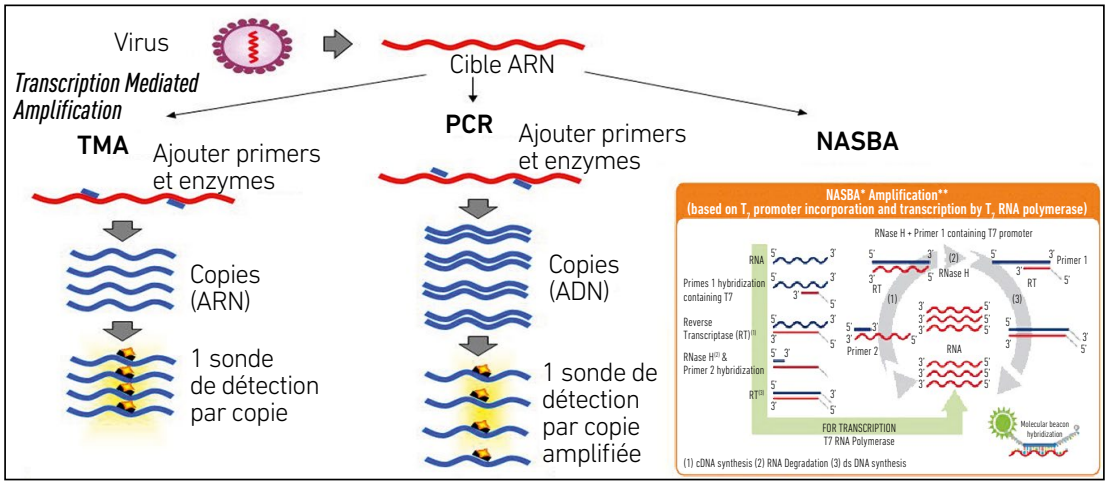


Tableau 1 Principales caractéristiques des techniques commerciales utilisées pour la mesure de la charge virale

	VIH-1							VIH-2
	NucliSENS EasyQ® HIV-1 v. 2.0 (Biomérieux)	Aptima® HIV Quant Dx (Hologic)	RealTime HIV® (Abbott)	CAP/CTM® HIV 2.0 (Roche)	Cobas® HIV 6800/8800 (Roche)	Xpert® HIV (Cepheid)	GENERIC® HIV Charge virale (Biocentric)	GENERIC® HIV-2 Charge virale (Biocentric)
PrincipeTech	NASBA	TMA temps réel	PCR temps réel TMA temps réel					
Cible	GAG	POL + LTR	POL	GAG + LTR		LTR	LTR	LTR/GAG
VIH -1/2 et groupes	VIH-1 M et CRF	VIH-1 M, N, O et CRF	VIH-1 M, O, P et CRF	VIH-1 M, O, P et CRF		VIH-1 M et CRF	VIH-1 M et CRF	VIH-2
Prise d'essai (µl)	1 000	700	1 000	1 000	650 ou 350 (Canal 500 ou 200)	1 000	250	1 000
Matrice biologique	Plasma EDTA/ DBS	Plasma EDTA						
Procédure d'extraction	Semi-automatisée	Automatisée					Manuelle ou automatisée	
Seuil de quantification (copies/ml)	25/800	30	40	20	20	40	390	40
Intervalle de quantification (copies/ml)	25-8.106 /500-21.106	30-107	40-107	20-108	20-108 50-108	40-107	200-5.106	12,5 – 5.105
Limite de détection (copies/ml)	15/802	12	12,1	16,5	13,2	18,3	Non disponible	10

TMA : transcription-mediated amplification. NASBA : nucleic acid sequence-based amplification.

La CV est exprimée par le nombre de copies (et $\log_{10}$) de VIH par millilitre de plasma. La variabilité intratechnique mesurée est d'un facteur 3, soit 0,5 $\log_{10}$ entre deux mesures. Trois résultats peuvent être obtenus : une valeur au-dessus du seuil (ex. : 590 copies/ml), détectable (signal sous le seuil de quantification) et indétectable (aucun signal détecté). L'interprétation du signal détectable est encore sujette à discussion et l'impact réel n'est pas connu.

Approches alternatives à la quantification de la charge virale plasmatique

Dans les pays à ressources limitées, le nombre restreint de laboratoires spécialisés aptes à pratiquer ces tests de biologie moléculaire a conduit au développement d'approches alternatives pour permettre l'accès plus large à la CV, avec soit des systèmes différents pour collecter le plasma et le transférer plus simplement vers le laboratoire central, soit le développement d'automates implantés dans des sites éloignés du laboratoire central.

Sang séché sur buvard ou dried blot spot (DBS)

Le sang total est déposé directement sur un buvard, séché à l'air libre puis conservé au froid (– 20 °C) en présence d'un dessicant. La CV sur DBS est possible sur différentes plateformes conventionnelles avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Il est recommandé de déposer 2 spots de 50 µl sur le buvard, mais il est aussi possible de normaliser le volume de sang séché à l'aide d'un *puncher* (appareil qui permet de faire des poinçons « *spot* » calibrés). Le seuil de détection reste cependant assez élevé, à environ 800-1 500 copies/ml. Les trousses commerciales capables de quantifier la CV VIH-1 à partir des DBS sont les trousses NucliSENS EasyQ® HIV-1 v. 2.0, Abbott m2000rt Real Time™ HIV-1 assay et Generic HIV Charge virale®. Il est nécessaire de réaliser le prétraitement de l'échantillon par de la DNase lorsque les techniques de PCR en temps réel sont utilisées (Abbott m2000rt Real Time™ HIV-1 assay et Generic HIV Charge virale®), pour minimiser le risque de surestimer la CV, lié à la contamination de l'extrait des acides nucléiques par l'ADN proviral du VIH présent dans l'échantillon.
La CV sur DBS présente des avantages logistiques considérables par rapport aux prélèvements sur tube EDTA. Les limites principales sont le risque de considérer un patient en échec virologique alors que c'est l'ADN VIH qui est amplifié, mais aussi des seuils de détection de CV plus élevés.

Plasma Separation Card (lié au système Cobas® Roche)

Un nouveau système proposé par Roche consiste à utiliser des cartes de séparation plasmatique (Cobas® *Plasma Separation Card* [PSC]). Une étude récente, comparant la CV mesurée à partir du sang capillaire déposé sur ces cartes PSC au prélèvement classique sur EDTA, a démontré une très bonne corrélation et une bonne spécificité et sensibilité dans la détermination de la CV avec le test Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HIV-1® v. 2.0. Cette amélioration des performances peut résulter d'une réduction de la mesure de l'ADN VIH associé aux cellules [5].

Système de charge virale en point of care (POC)

Ces techniques pourraient favoriser l'expansion nécessaire des tests de CV au niveau des sites décentralisés et pallier les contraintes de transport des échantillons et des DBS. De plus, elles permettent d'effectuer la CV à proximité du point de prise en charge du patient.

De nombreux systèmes sont développés, incluant les étapes d'extraction et d'amplification en temps réel avec un rendu en moins de 2 heures. En général, aucun prétraitement (ou autre manipulation) de l'échantillon n'est requis. Il existe des trousses VIH-1 et VIH-1/2 (voir Cepheid, *tableau 1*). Il faut distinguer les trousses qualitatives, réservées au diagnostic du nouveau-né de mère séropositive, des trousses de quantification de la CV utilisées pour le suivi du patient infecté.

Suivi du traitement ARV

La mesure de la réplication virale sous traitement ARV est un enjeu majeur, à l'échelon individuel, pour suivre l'efficacité d'un traitement et identifier les échecs virologiques, mais également au niveau populationnel pour diminuer la CV dite « communautaire » et contrôler l'épidémie. En effet, des études de modélisation ont bien démontré qu'une diminution de la CV sous traitement au niveau d'une population ou d'un territoire était associée à une diminution des nouveaux diagnostics d'infection par le VIH [6]. C'est le rationnel du dernier objectif de l'ONUSIDA : « 90 % des personnes sous traitement doivent être indétectables » (https://www.unaids.org/fr/resources/909090).
La CV doit être réalisée dans le bilan de découverte d'un patient séropositif avant toute initiation de traitement. Le niveau de CV, de même que le taux de lymphocytes CD4+, est un facteur pronostique de l'évolution vers le sida. Cependant, dans les pays à ressources limitées, la CV préthérapeutique n'est pas recommandée par l'OMS.
L'objectif de tout traitement ARV est le contrôle durable de la réplication virale. Après initiation d'un premier traitement ARV, l'objectif est d'arriver à une CV inférieure au-dessous du seuil de 50 copies/ml après 6 mois de traitement.

Dans les pays à hauts revenus (recommandations pour la France [4])

Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la CV plasmatique (1) après un mois de traitement, date à laquelle celle-ci doit avoir baissé d'au moins 2 $\log_{10}$ copies/ml ; (2) après 3 mois de traitement, date à laquelle la CV doit être inférieure à 400 copies/ml et (3) après 6 mois de traitement, date à laquelle la CV doit être inférieure à 50 copies/ml.
La décroissance de la CV peut être plus lente, surtout quand le niveau préthérapeutique est au-dessus de 100 000 copies/ml ou que les CD4 sont en dessous de 200/mm^3.
Le suivi s'effectue ensuite tous les 3 mois puis tous les 6 mois. L'échec virologique est défini soit par un rebond virologique confirmé au-dessus de 50 copies/ml, soit par un maintien de la CV au-dessus de 50 copies/ml après 1 an de traitement. Lors du suivi chez un patient contrôlé, il est possible de détecter un « blip » de CV, défini par une CV supérieure au seuil (entre 50 et 500 copies/ml), suivie par une nouvelle CV indétectable. Ces épisodes de réplication transitoire n'ont pas été associés à un échec ultérieur et ont pour origine, le plus souvent, une variabilité technique plutôt qu'un réel événement biologique (observance, réactivation lymphocytaire…).

Dans les pays à ressources limitées

Depuis 2013, l'OMS a recommandé l'utilisation de la mesure de la CV comme la méthode de référence pour le *monitoring* et la confirmation de l'échec des traitements ARV. La surveillance de la CV est recommandée à 6 et 12 mois après l'initiation du traitement, puis une fois par an.

L'échec virologique est défini par une CV supérieure à 1 000 copies/ml, déterminée par deux mesures consécutives effectuées à 3 mois d'intervalle, après un soutien à l'observance du traitement à l'issue du premier test virologique et six mois au moins après le démarrage d'un nouveau schéma thérapeutique ARV (OMS, 2017 https://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment-monitoring-info-2017/fr/). Les défis majeurs restent toutefois la mise en place et la décentralisation de la CV dans le contexte de pays à ressources limitées.

Liens d'intérêt
Constance Delaugerre a reçu des soutiens d'étude de ViiV et des financements pour participation à des réunions d'experts de MSD et Gilead. Marie-Laure Chaix a reçu des financements pour participation à des réunions d'experts de Gilead. Coumba Touré Kane a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, *et al*. Time until emergence of HIV test reactivity following infection with HIV-1: Implications for interpreting test results and retesting after exposure. *Clin Infect Dis* 2017;64:53-9.

[2] Mourez T, Lemée V, Delbos V, *et al.* HIV rapid screening tests and self-tests: Be aware of differences in performance and cautious of vendors. *EBioMedicine* 2018;37:382-91.

[3] Stefic K, Novelli S, Mahjoub N, *et al.* Nonreactive human immunodeficiency virus type 1 rapid tests after sustained viral suppression following antiretroviral therapy initiation during primary infection. *J Infect Dis* 2018;217:1793-7.

[4] 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. Chapitre « Prévention et dépistage », 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[5] Carmona S, Seiverth B, Magubane D, *et al.* Separation of plasma from whole blood by use of the cobas plasma separation card: A compelling alternative to dried blood spots for quantification of HIV-1 viral load. *J Clin Microbiol* 2019;57. pii: e01336-18.

[6] Tanser F, Vandormael A, Cuadros D, *et al.* Effect of population viral load on prospective HIV incidence in a hyperendemic rural African community. *Sci Transl Med* 2017;9. pii: eaam8012.

Résistance du VIH aux antirétroviraux

Anne-Geneviève Marcelin, Sabine Yerly, Diane Descamps

Introduction

La résistance à un antirétroviral (ARV) a été rapportée pour la première fois en 1989, chez des patients traités par zidovudine en monothérapie [1]. Depuis, les thérapeutiques antirétrovirales se sont largement enrichies avec des molécules plus robustes sur le plan de la résistance, mais le développement de la résistance constitue toujours une des causes de leurs échecs. Les tests de résistance génotypiques aux ARV, réalisés dans la pratique clinique, ont démontré leur utilité pour optimiser le choix du traitement ultérieur.

Principes de la résistance du VIH aux antirétroviraux

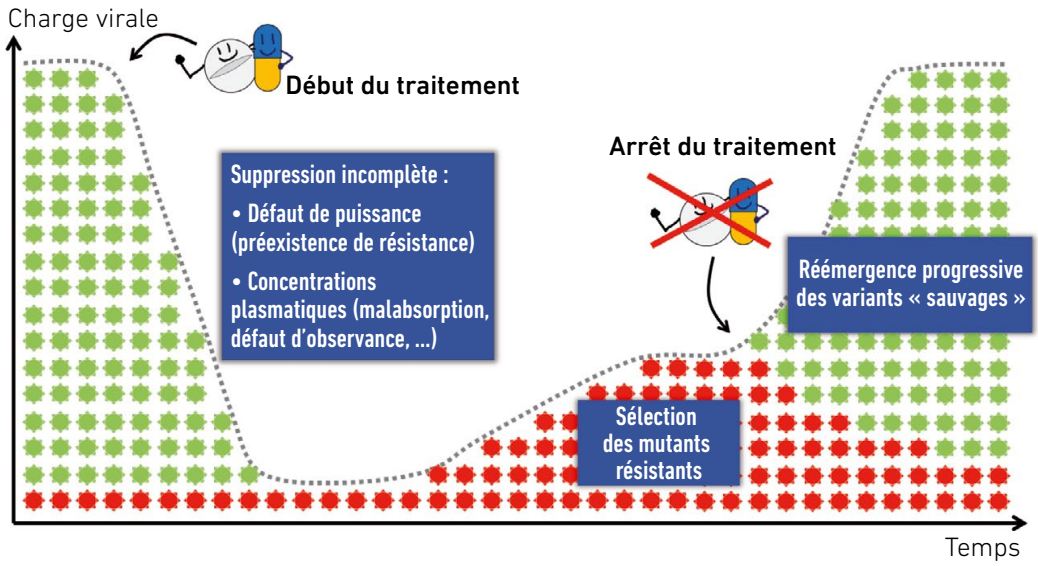
La résistance est liée à la sélection de mutations au niveau des gènes qui codent les enzymes cibles des ARV lors de la multiplication virale sous pression de sélection médicamenteuse (*figure 1*). Les mutations associées à la résistance aux ARV actuellement disponibles sont répertoriées dans les *tableaux 1 à 4* issus de la base de données de l'université de Stanford (*HIV Drug Resistance Data Base, Stanford University, https://hivdb.stanford.edu/ version du 04/02/2019*).

Définitions

- **Barrière génétique** : notion qui reflète le nombre de mutations de résistance nécessaires pour induire la résistance à un antirétroviral (ARV) donné et la rapidité à laquelle ces mutations sont sélectionnées en cas de réplication virale sous cet ARV.
- **Barrière thérapeutique** : notion qui reflète la barrière génétique d'une combinaison ARV et qui comprend à la fois la puissance ARV de la combinaison, des critères virologiques (barrière génétique à la résistance) et pharmacologiques (demi-vie des ARV).
- **Polymorphisme** : changements d'acides aminés présents naturellement chez certains VIH-1 de sous-type non B à certaines positions décrites comme des mutations de résistance chez les VIH-1 de sous-type B.
- **Résistance primaire** : appelée aussi résistance transmise, elle concerne les patients naïfs d'ARV, c'est-à-dire n'ayant jamais été traités et chez qui il est mis en évidence un virus porteur de mutations de résistance transmis lors de la primo-infection.
- **Résistance secondaire** : appelée aussi résistance acquise, elle concerne les patients sous traitement ARV chez qui il est mis en évidence un virus porteur de mutations de résistance sélectionné lors d'un épisode de réplication virale sous traitement.
- **Résistance croisée** : résistance induite par une ou plusieurs mutations sélectionnées par un ARV et qui entraîne une résistance à plusieurs molécules de la même classe.

La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques, tels que des concentrations sub-optimales d'ARV consécutives à des difficultés d'observance ou des interactions médicamenteuses, de la puissance du traitement ARV et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis de la molécule antivirale, c'est-à-dire du nombre de mutations qui rendent le virus résistant ou de la vitesse de sélection de celles-ci.
Cette sélection est rendue possible par la grande diversité génétique du VIH chez un même individu. Cette diversité génétique du VIH, représentée par la quasi-espèce virale, résulte des erreurs de la transcriptase inverse, des processus de recombinaison rétrovirale, mais aussi de la dynamique de la multiplication virale, avec 10 milliards de virions produits chaque jour chez une personne infectée non traitée. Ainsi, chaque jour sont générés des virus portant des mutations à chacune des positions du génome, notamment au niveau des gènes cibles des ARV. Les mutants résistants sont donc préexistants à l'instauration de la thérapeutique. Les mutations entraînent des modifications de structure des enzymes cibles dont l'interaction avec les ARV correspondants est perturbée, empêchant ainsi les ARV d'inhiber leur cible. Ainsi, les virus avec des mutations sélectionnées par les ARV sont capables de se multiplier en présence de l'ARV mais au prix d'une capacité réplicative diminuée.

Figure 1 Principe de la sélection de variants résistants sous pression de sélection antirétrovirale et réémergence des variants sauvages en cas d'arrêt de traitement

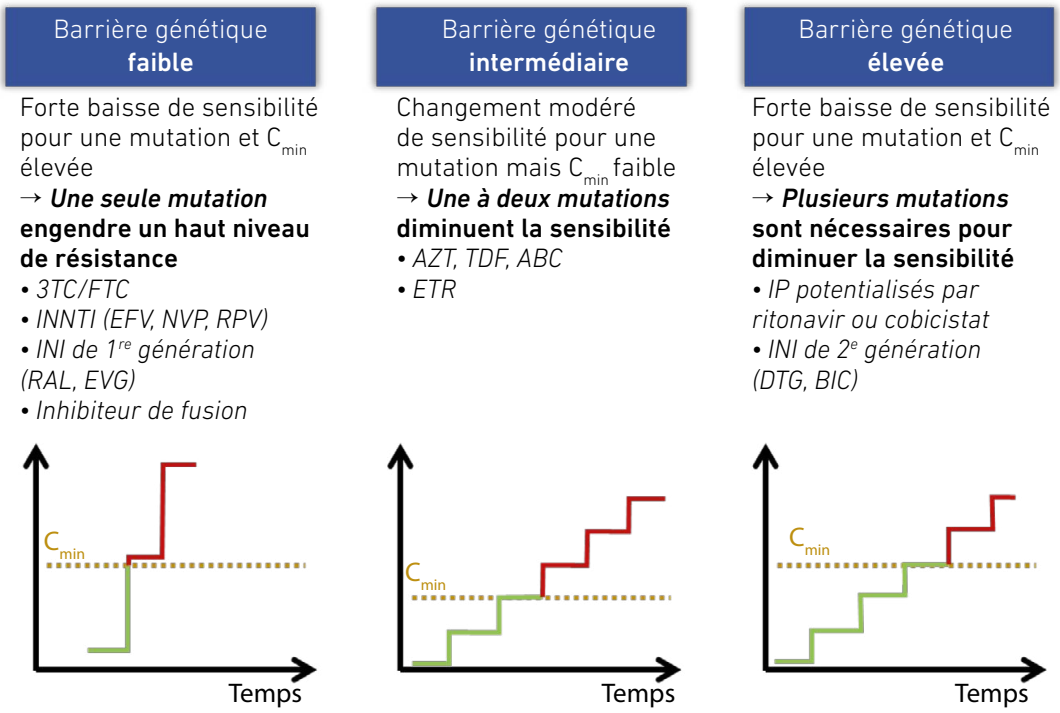


Barrière génétique à la résistance

La barrière génétique à la résistance est définie par le nombre de mutations de résistance nécessaires pour induire la résistance à un ARV donné et par la rapidité à laquelle ces mutations sont sélectionnées en cas de réplication virale sous cet ARV. La résistance à certains ARV, névirapine ou lamivudine par exemple, est liée à la présence d'une seule mutation dans le gène de la transcriptase inverse. On parle alors de faible barrière génétique à la résistance (*figure 2*). Chez des individus qui n'ont jamais reçu

ces ARV, avec une charge virale VIH plasmatique de 10 000 copies/mL, un génome viral portant déjà cette mutation peut être présent.
Si la multiplication virale est mal contrôlée chez un patient traité par l'un de ces ARV, les mutants résistants vont donc pouvoir être rapidement sélectionnés et devenir, en quelques jours, la population virale prédominante. Pour la classe des inhibiteurs de protéase (IP), la résistance ne survient que lorsque plusieurs mutations se sont accumulées, de sorte que les mutants résistants émergent plus lentement. On parle ainsi d'une *barrière génétique élevée à la résistance*.
Il existe une notion plus globale qui est la barrière thérapeutique à la résistance : cette notion concerne la combinaison ARV utilisée et comprend à la fois la puissance antirétrovirale de la combinaison, des critères virologiques (barrière génétique à la résistance) et pharmacologiques (demi-vie des ARV).

Figure 2 Principe de la barrière génétique à la résistance d'un antirétroviral



Mécanismes et profil de résistance du VIH aux antirétroviraux

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Deux mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux INTI : l'excision et l'exclusion [2].
Le premier correspond à l'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé, ou pyrophosphorolyse. Il est conféré par les mutations liées aux analogues de la thymidine appelées « *thymidine analog mutations* » (TAM) dans la transcriptase inverse. Les TAM, au nombre de 6, sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine que sont la zidovudine et la stavudine. Selon leur nombre et l'acide aminé muté,

ces mutations peuvent entraîner une résistance croisée aux INTI actuellement utilisés : abacavir et ténofovir disoproxil fumarate/ténofovir alafénamide fumarate (*tableau 1*).
Le second mécanisme de résistance aux INTI correspond à la diminution de l'incorporation des analogues de nucléosides ou de nucléotides au profit de nucléotides naturels. Ce mécanisme est observé avec des mutations spécifiques d'un ARV donné. Ainsi, la mutation M184V dans le gène de la transcriptase inverse est sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine [3], la mutation L74V par l'abacavir et la didanosine (*tableau 1*) [4]. Quant à la mutation K65R, elle est principalement sélectionnée par le ténofovir disoproxil fumarate/ténofovir alafénamide fumarate (*tableau 1*) mais aussi par la stavudine [5]. La mutation M184V (*tableau 1*) sélectionnée par la lamivudine et l'emtricitabine est l'une des mutations les plus fréquemment retrouvées chez les patients en échec virologique. La mutation M184V apparaît rapidement en cas d'échec virologique sous lamivudine/emtricitabine et confère des hauts niveaux de résistance à ces ARV *in vitro* et *in vivo*. Cette mutation est également associée à des altérations fonctionnelles de la transcriptase inverse (diminution de processivité, augmentation de fidélité, hypersensibilisation aux autres INTI, altération de la fitness virale et ralentissement d'apparition des TAM). Toutes ces raisons pourraient expliquer l'effet antiviral résiduel et le bénéfice clinique du maintien de la lamivudine/emtricitabine en combinaison avec d'autres ARV malgré la présence de la mutation M184V [6].

Tableau 1 Mutations associées à la résistance aux INTI

	NON TAMS					TAMS						MDR	
	184	65	70	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
CONS	M	K	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	**VI**	R										Ins	M
FTC	**VI**	R										Ins	M
ABC	VI	**R**	E	**VI**	**F**	L			W	FY		**Ins**	**M**
TDF/TAF	***	**R**	E		F	L		R	W	FY		**Ins**	**M**
AZT	***	***	*	*		**L**	**N**	**R**	**W**	**FY**	**QE**	**Ins**	**M**

En gras souligné *: haut niveau de diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En gras *: diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En maigre : diminution de la sensibilité en combinaison avec d'autres mutations de la classe.
TAM : thymidine analog mutations *; 3TC : lamivudine ; FTC : emtricitabine ; ABC : abacavir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; TAF : ténofovir alafénamide fumarate : AZT : zidovudine.*
CONS : Consensus, acide aminé sauvage.
Source : D'après *HIV Drug Resistance Database (hivdb.stanford.edu*, version 04/02/2019*)*

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

La résistance aux INNTI se caractérise par la sélection de mutations situées au niveau de leur site de fixation, dans la poche hydrophobe de la transcriptase inverse (*tableau 2*). Ces mutations entraînent des modifications conformationnelles de la transcriptase inverse qui vont gêner la fixation des INNTI. Certaines de ces mutations sont communes entre les inhibiteurs de première génération (éfavirenz et névirapine), entraînant une résistance croisée [7]. Des inhibiteurs de seconde génération, comme l'étravirine

et la rilpivirine, sont actifs sur certains virus résistants aux INNTI de première génération, notamment ceux porteurs de la mutation K103N dans le gène de la transcriptase inverse. Un niveau très élevé de résistance croisée existe également entre étravirine et rilpivirine (*tableau 2*) [8]. La doravirine est un INNTI récemment développé, de seconde génération, actif sur des virus porteurs de la mutation K103N mais également des mutations Y181C ou G190A, avec un profil de résistance qui semble différent des autres INNTI (*tableau 2*) [9].

Tableau 2 Mutations associées à la résistance aux INNTI

	98	100	101	103	106	138	181	188	190	225	227	230	234	318
CONS	A	I	K	K	V	E	Y	Y	G	P	F	M	L	Y
DOR	G	I	EP		**AM**I		CIV	**L**CH	**SE**	H	CL	**L**	I	F
EFV	G	**I**	E**P**	**NS**	**AM**		CIV	**LC**H	**ASEQ**	H	C	**L**		
ETR	G	**I**	E**P**				**CIV**	L	ASEQ		C	L		
RPV	G	**I**	**EP**			AGQKR	**CIV**	**L**	ASEQ		C	**L**		
NVP	G	I	**EP**	**NS**	**AM**		**CIV**	**LCH**	**ASEQ**		C	**L**		F

En gras souligné *: haut niveau de diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En gras *: diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En maigre : diminution de la sensibilité en combinaison avec d'autres mutations de la classe.
DOR : doravirine ; EFV : éfavirenz ; ETR : étravirine ; RPV : rilpivirine ; NVP : névirapine.
CONS : Consensus, acide aminé sauvage.
Source : D'après *HIV Drug Resistance Database (hivdb.stanford.edu*, version 04/02/2019*)*

Inhibiteurs de protéase (IP)

La résistance aux IP est un mécanisme graduel résultant de la sélection de mutations dites primaires (ou majeures) et secondaires (ou mineures) dans la protéase (*tableau 3*). Les mutations primaires sont généralement sélectionnées les premières en cas d'échec et diminuent la liaison des IP à la protéase virale. Elles sont spécifiques d'un IP donné et entraînent une augmentation importante du niveau de résistance phénotypique. Les mutations secondaires font partie du polymorphisme génétique de la protéase virale, ou apparaissent plus tardivement. Elles contribuent également à la résistance, mais plus faiblement que les mutations primaires et, surtout, elles permettent la restauration de la capacité réplicative virale fortement impactée par la présence des mutations primaires.
Les IP sont les ARV présentant la barrière génétique la plus élevée à la résistance du fait de l'augmentation de leur concentration par un effet « boost » des molécules ritonavir ou cobicistat [10]. Parmi les IP de première génération, qui ne sont plus utilisés aujourd'hui, le niveau de résistance croisée était relativement élevé. Avec les IP de dernière génération, les seuls utilisés désormais (darunavir et atazanavir), la sélection de mutations de résistance en cas d'échec est très rare, soulignant la robustesse de la classe [11,12].

Tableau 3 Mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase

	32	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90
CONS	V	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L
ATV	I	IL	V	**VM**	**L**	VTALM		AFTS	**V**	**S**	**M**
DRV	**I**		VA		**V**	**LM**	**V**	F	**V**		
LPV	**I**	IL	**VA**	VM	**V**	**VTALM**	**V**	**AFTS**	**V**		M

En gras souligné *: haut niveau de diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En gras *: diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En maigre : diminution de la sensibilité en combinaison avec d'autres mutations de la classe.
ATV : atazanavir ; DRV : darunavir ; LPV : lopinavir.
CONS : Consensus, acide aminé sauvage.
Source : D'après *HIV Drug Resistance Database (hivdb.stanford.edu*, version 04/02/2019*)*

Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Les INI de première génération, raltégravir et elvitégravir, présentent une barrière génétique à la résistance faible et une résistance croisée élevée (*tableau 4*) [13]. Le dolutégravir, INI de seconde génération, bénéficiant d'une barrière génétique à la résistance plus élevée, est actif en présence de certaines mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir [14]. Deux autres INI de seconde génération, le bictégravir et le cabotégravir, présentent tous deux une structure très proche de celle du dolutégravir, avec un profil de résistance relativement similaire à celui du dolutégravir (*tableau 4*) [15,16].
Les mutations de résistance aux INI sont généralement localisées au niveau du site catalytique de l'intégrase et gênent la fixation de l'inhibiteur sur l'enzyme. Cependant, il a été décrit *in vitro* et *in vivo* des mutations en dehors de l'intégrase, localisées au niveau de la région nef, et plus précisément au niveau du 3' polypurine tract (PPT) du virus, suggérant un mécanisme alternatif de résistance aux INI [17,18].

Tableau 4 Mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase

	66	92	118	138	140	143	147	148	155	263
CONS	T	E	G	E	G	Y	S	Q	N	R
BIC	K	Q	**R**	KAT	SAC			**HRK**	H	K
DTG	K	Q	**R**	KAT	SAC			**HRK**	H	**K**
EVG	**AIK**	**Q**	R	**KAT**	**SAC**		**G**	**HRK**	**H**	**K**
RAL	AI**K**	**Q**	**R**	**KAT**	**SAC**	**RC**		**HRK**	**H**	K

En gras souligné *: haut niveau de diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En gras *: diminution de la sensibilité ou de la réponse virologique.*
En maigre : diminution de la sensibilité en combinaison avec d'autres mutations de la classe.
BIC : bictégravir ; DTG : dolutégravir ; EVG : elvitégravir ; RAL : raltégravir.
CONS : Consensus, acide aminé sauvage.
Source : D'après *HIV Drug Resistance Database (hivdb.stanford.edu*, version 04/02/2019*)*

Inhibiteurs d'entrée

La résistance au maraviroc, inhibiteur du corécepteur CCR5, se caractérise par deux mécanismes distincts : l'émergence de virus minoritaires utilisant le corécepteur CXCR4 pour pénétrer la cellule (X4) ou le maintien du tropisme pour le CCR5 (R5), signifiant que le virus peut continuer à s'attacher au corécepteur CCR5, malgré la présence de l'inhibiteur, suite à la sélection de mutations dans la gp120.
L'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, a une très faible barrière génétique à la résistance, les mutations associées à la résistance sont situées dans une zone très limitée, correspondant aux acides aminés 36 à 45 de la gp41.

Résistance et diversité

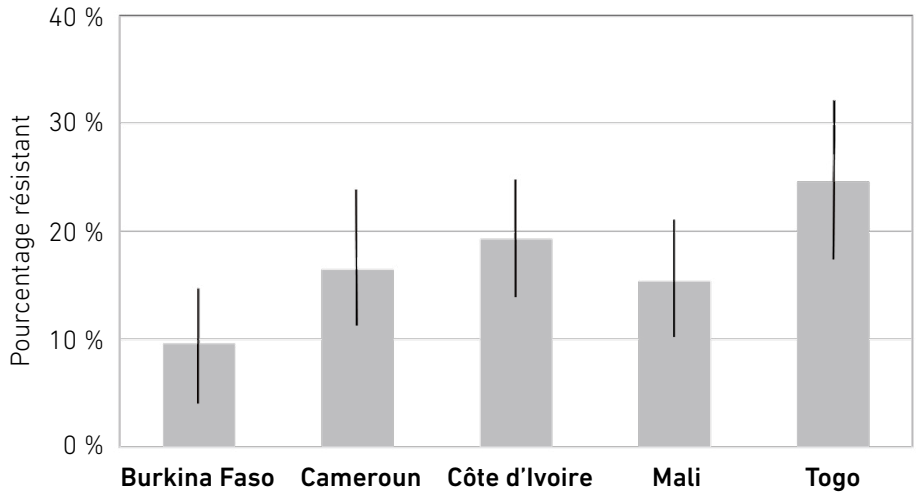
Il existe peu de données disponibles sur l'impact du polymorphisme des VIH non-B sur l'acquisition de mutations de résistance aux différentes classes d'ARV.
Les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase et de l'intégrase des sous-types non-B, du fait de polymorphismes naturels, peuvent présenter à certaines positions des modifications d'acides aminés décrites comme des mutations de résistance chez les VIH-1 de sous-type B. C'est le cas de la mutation E138A pour les INNTI, la mutation L89V pour les IP et la mutation E157Q pour les INI de première génération [19].
Ainsi, 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 vis-à-vis de l'étravirine et la rilpivirine [20]. La sensibilité aux INI est considérée comme 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 INTI, INNTI et au raltégravir [21]. Ainsi, une mutation V106M sélectionnée de manière préférentielle lors d'exposition des virus de sous-type C aux INNTI entraîne une résistance de haut niveau à cette classe d'ARV. De même, il existe une émergence rapide d'une résistance phénotypique au ténofovir des virus de sous-type C [22].
Ces phénomènes sont encore mal connus, d'où l'importance 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 rapporté mais ces données méritent d'être confirmées.

Épidémiologie de la résistance aux antirétroviraux

En France, trois grandes études de surveillance de la prévalence de la résistance sont réalisées tous les quatre à cinq ans. Elles concernent les patients naïfs d'ARV, c'est-à-dire n'ayant jamais été traités, afin d'évaluer la prévalence de la résistance transmise (résistance primaire) : 1) chez les patients diagnostiqués lors de la primo-infection (étude PRIMO) et 2) chez les patients diagnostiqués au stade chronique de l'infection (étude ODYSSEE). La prévalence de la résistance primaire était de 12,2 % dans les dernières études PRIMO (années 2007-2015) et de 10,2 % dans les dernières études ODYSSEE (années 2015-2016) [23,24]. Cette prévalence est similaire à celle décrite en Europe, aux États-Unis et au Canada, les dernières estimations de la résistance transmise en Europe avoisinant les 10 % [25-27]. Ce taux de résistance primaire est stable par rapport aux études précédentes et justifie la réalisation d'un test de résistance génotypique avant l'initiation d'un traitement ARV.

Chez les patients en échec virologique sous traitement (étude MULTIVIR), la prévalence de la résistance acquise sous traitement à au moins un ARV était de 56 % en 2014 [28]. En comparaison à la précédente étude réalisée en 2009, une diminution de la prévalence de la résistance a été observée pour toutes les classes d'ARV, à l'exception des INNTI [29]. La grande majorité des patients qui ont initié un traitement au cours de ces dernières années n'ont pas acquis de résistance, et tous avaient des options de traitement de deuxième ligne efficaces [28,30].
En Afrique subsaharienne, l'épidémiologie de la résistance transmise est inquiétante car elle se situe au-dessus de 10 % pour la classe des INNTI et est en augmentation constante ces dernières années. En effet, la résistance pré-thérapeutique aux INNTI varie de 17 % en Afrique de l'Ouest et Centrale à 23 % en Afrique du Sud [31]. Une étude récente réalisée dans cinq pays d'Afrique de l'Ouest a montré de hautes prévalences de résistance pré-traitement, affectant essentiellement les INNTI (*figure 3*) [32].
Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment révisé les recommandations sur les premières lignes de traitement incluant les traitements à base de dolutégravir comme premier choix. En effet, du fait du niveau élevé de résistance transmise aux INNTI et de l'impossibilité d'avoir accès à un génotype de résistance pré-thérapeutique dans le contexte du Sud, la réponse virologique à une première ligne de traitement risque d'être compromise, impactant fortement l'objectif « 90-90-90 » d'ONUSIDA (90 % des personnes infectées dépistées, 90 % des personnes dépistées traitées, 90 % des personnes traitées indétectables).

Figure 3 Prévalence de la résistance aux antirétroviraux avant traitement



Source : D'après [32]

Tests de mise en évidence de la résistance aux antirétroviraux

La résistance aux antiviraux peut être mise en évidence par deux types de tests distincts : 1) les tests phénotypiques qui mesurent la multiplication virale en présence d'un antiviral, technique réservée à la recherche ; et 2) les tests génotypiques, qui identifient des mutations sur les enzymes virales ciblées par les antiviraux, utilisés en pratique clinique.

Tests phénotypiques

Les tests phénotypiques mesurent la production virale en culture cellulaire sous concentrations croissantes de l'ARV. On définit ainsi les concentrations effectrices 50 % et 90 % (CE50 et CE90), capables d'inhiber respectivement de 50 % et de 90 % la multiplication virale. Les virus résistants présentent une augmentation de la CE50 ou de la CE90 par rapport soit à une souche sensible de référence, soit à la souche virale prétherapeutique du même patient. Des tests phénotypiques dits recombinants, résultant de la production de virus recombinant à partir de l'ARN viral plasmatique, ont été développés. Cependant, ces techniques phénotypiques difficiles à implémenter, chères, non automatisables, peu reproductibles et nécessitant un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3, restent réservées à la recherche.

Tests génotypiques

Les tests génotypiques déterminent le profil de codons, au niveau de certaines positions des gènes de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase et de l'enveloppe. Ces codons peuvent être sauvages – sans mutations – ou mutés ou mixtes.
La première étape du test consiste à extraire l'ARN viral du plasma du patient, puis à l'amplifier par PCR avant de réaliser la réaction de séquençage par la technologie Sanger (*figures 4 et 5*). Celle-ci permet de détecter les variants viraux représentant dans le plasma au moins 20 % de l'ensemble de la quasi-espèce virale d'un individu.
Les tests de résistance génotypiques sont reproductibles et plus accessibles que les tests phénotypiques en termes d'investissement en équipement, de besoin en personnel et de délai de rendu des résultats. En France, des contrôles de qualité multicentriques mis en place par l'Agence nationale de recherche contre le VIH/sida et les hépatites (ANRS) et Santé publique France permettent aux laboratoires un suivi de leurs performances [33]. Ils sont également distribués en Suisse et dans les pays d'Afrique et d'Asie du réseau ANRS et de l'Institut Pasteur. De plus, les tests génotypiques ont montré, dans un essai randomisé, leur bonne valeur prédictive de la réponse virologique du traitement ARV ultérieur.
Les recommandations préconisent la réalisation d'un test génotypique de résistance au moment du diagnostic de l'infection par le VIH, avant l'initiation des ARV et en cas d'échec virologique sous traitement ARV.

Figure 4 Description des régions du génome viral séquencées dans les tests génotypiques de résistance

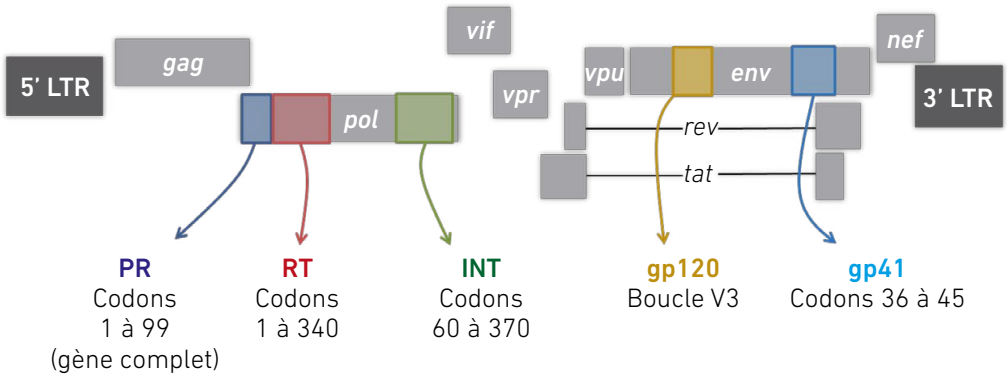


Image B. Visseaux

Figure 5 Les différentes étapes de biologie moléculaire d'un test génotypique de résistance

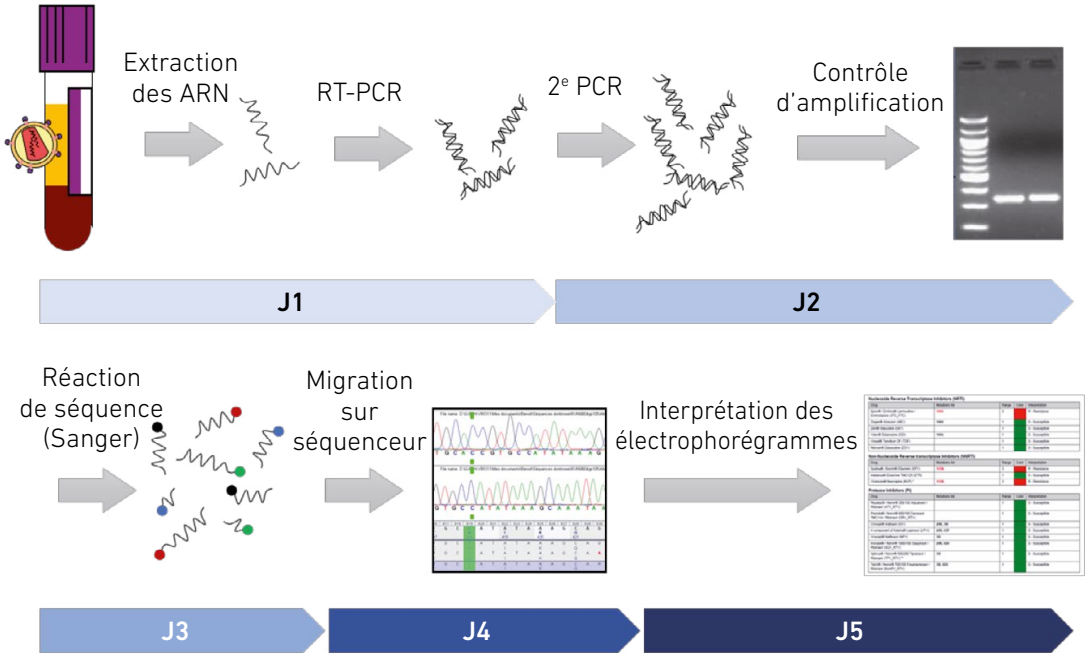


Image B. Visseaux

Il est possible de réaliser de façon similaire un test de résistance à partir de l'ADN issu des cellules sanguines mononucléées périphériques chez un patient présentant une charge virale inférieure au seuil de détection. Ceci est utile si un changement de traitement ARV est envisagé. Ce séquençage est informatif en cas de présence de mutations de résistance, ce qui signe leur archivage. Cependant, ce test présentant une mauvaise valeur prédictive négative, l'absence de mutation de résistance ne signifie pas l'absence d'archivage de virus résistants : ils peuvent être présents en proportion minoritaire ou archivés dans un autre compartiment que le réservoir cellulaire.

En cas d'indisponibilité d'un test génotypique sur l'ADN viral, dans la perspective de modifier avec sécurité un traitement ARV surtout si celui-ci est allégé, une alternative est de faire une interprétation cumulée de tous les tests génotypiques antérieurs réalisés à partir de l'ARN viral.

Enfin, dans l'ADN viral, du fait des mutations G vers A générées par la protéine cellulaire APOBEC, il est possible d'observer des mutations de résistance (exemples : E138K, M184I, M230I dans la transcriptase inverse ; E138K et G140S dans l'intégrase). Leur signification n'est pas claire.

En cas de charge virale VIH détectable dans le liquide cérébrospinal (LCS), un séquençage du virus présent dans le LCS peut être informatif en raison de la compartimentalisation du VIH avec des profils de résistance aux ARV pouvant être différents entre le LCS et le compartiment sanguin, et en raison de la pénétration sélective des ARV dans les différents compartiments anatomiques.

La détermination du tropisme viral est également réalisée par le séquençage de la troisième boucle variable (dite boucle V3) de la gp120, dans laquelle sont situés les déterminants du tropisme. Ainsi, l'analyse bio-informatique de la séquence de la boucle V3 permet de prédire si le virus majoritaire est de tropisme R5 ou X4. Il existe des tests phénotypiques permettant de déterminer le tropisme viral, mais ils sont très peu utilisés car plus complexes et plus onéreux.

Interprétation des tests génotypiques de résistance

L'interprétation des résultats des tests génotypiques de résistance est complexe. Des algorithmes remis régulièrement à jour déduisent, à partir des différentes associations de mutations de résistance (profil de résistance génotypique), les ARV qui peuvent être actifs (www.hivfrenchresistance.org, https://hivdb.stanford.edu). L'élaboration des algorithmes est basée sur des études *in vitro* (mesure de l'activité antivirale sur des virus sauvages et des virus de patients en échec de traitement, ou sélection de mutations de résistance en présence d'ARV) et sur la caractérisation *in vivo* des mutations sélectionnées à l'échec virologique dans les essais cliniques.
Cependant, l'étape la plus importante, pour leur signification en clinique, est la corrélation entre les profils de mutations avant le début du traitement et la réponse virologique chez des patients déjà traités et recevant un nouveau traitement comportant l'ARV à étudier.
L'évolution annuelle des algorithmes d'interprétation de résistance nécessite donc de ré-analyser informatiquement la séquence virale avec la dernière version de l'algorithme en cours. L'interprétation des tests de résistance doit se faire en concertation entre cliniciens, virologues et pharmacologues, examinant ensemble l'histoire du traitement du patient, l'évolution de la charge virale et du nombre de lymphocytes T CD4+, les éventuels problèmes d'observance, d'intolérance et d'interactions médicamenteuses. Lors de la discussion du dossier d'un patient, il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble des génotypes de résistance disponibles au cours de son histoire thérapeutique, génotype de résistance dit « cumulé ».

Séquençage haut-débit

Les nouvelles technologies de séquençage haut-débit génèrent plusieurs centaines de milliers de séquences, permettant ainsi de détecter des variants viraux dits minoritaires représentant entre 1 % et 20 % de la quasi-espèce virale plasmatique du patient. Leur impact sur la réponse virologique a été montré dans une grande méta-analyse, avec un risque 2 à 3 fois plus élevé d'échec virologique en cas de présence de variants minoritaires résistants lors de l'initiation d'un traitement ARV à base d'un INNTI de première génération (éfavirenz et névirapine). Ces données n'ont pas été retrouvées pour les INNTI de seconde génération, ni pour les IP de dernière génération (darunavir), et les données sont encore peu nombreuses pour la classe des INI, mais elle ne semblent pas non plus montrer d'impact des variants résistants sur la réponse virologique [34-36].
À ce jour, les technologies de séquençage haut-débit restent réservées à la recherche. Cependant, il a été récemment montré qu'elles permettaient d'améliorer la sensibilité de détection des mutations de résistance archivées dans l'ADN viral chez des patients traités avec une virémie contrôlée [37].

Séquençage sur papier buvard et POCT

Le prélèvement de sang séché sur papier buvard (DBS, *dried blood spot* en anglais) est relativement facile à réaliser, stocker et transporter. Contrairement au sang total et au plasma, les contraintes liées à la chaîne du froid et au risque biologique sont réduites. Selon l'OMS, le DBS est un prélèvement fiable et adapté à la surveillance des résistances dans les pays du Sud. Les séquences obtenues sur DBS ont une bonne similarité comparée au plasma. La sensibilité (> 5000 copies/ml) est cependant limitée en

raison du faible volume de sang testé. Ce support de prélèvements permet d'effectuer les analyses de résistance de façon centralisée et élargissent aujourd'hui l'accès aux tests de résistance.
Plusieurs tests de détection rapide des mutations de résistance (*point of care* ou POCT en anglais) sont en développement, basés sur la détection de quelques mutations par des méthodes de PCR spécifiques ou de ligation couplées à des détections colorimétriques, mais aucun de ces tests n'est commercialement disponible aujourd'hui.

Conclusion

De nos jours, le succès virologique du traitement ARV est observé chez près de 90 % des patients traités dans les pays du Nord. Cependant, la prise en charge des patients en multi-échecs thérapeutiques reste complexe et hautement spécialisée.
Le nombre total d'ARV et de classes thérapeutiques a augmenté, mais les phénomènes de résistance croisée limitent la possibilité d'utiliser des molécules actives de la même classe. Si la prévalence de la résistance est stable au Nord, l'apparition de résistances du VIH à certains ARV est en nette augmentation dans de nombreux pays du Sud. Il est indispensable de favoriser l'accès de ces pays aux techniques de quantification de la charge virale et de détection des mutations de résistance aux ARV pour le suivi des patients traités. En effet, si ce phénomène n'est pas contrôlé, il pourrait compromettre les progrès dans la lutte contre la pandémie.

Liens d'intérêt
Anne-Geneviève Marcelin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Bristol-Myers-Squibb, Gilead-Sciences, Janssen-Cilag, Merck, ViiV Healthcare, de l'ANRS et de Sidaction.
Sabine Yerly a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des honoraires pour des travaux d'expertise de différentes firmes pharmaceutiques : Bristol-Myers-Squibb, Gilead-Sciences, Janssen-Cilag, Merck, et ViiV Healthcare.
Diane Descamps a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Bristol-Myers-Squibb, Gilead-Sciences, Janssen-Cilag, Merck, ViiV Healthcare, de l'ANRS et de Sidaction.

Références

[1] Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science* 1989;246:1155-8.

[2] Sluis-Cremer N, Arion D, Parniak MA. Molecular mechanisms of HIV-1 resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors *(NRTIs). Cell Mol Life Sci CMLS* 2000;57:1408-22.

[3] Tisdale M, Kemp SD, Parry NR, *et al.* Rapid in vitro selection of human immunodeficiency virus type 1 resistant to 3'-thiacytidine inhibitors due to a mutation in the YMDD region of reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:5653-6.

[4] St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, *et al*. Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1991;253:1557-9.

[5] Wainberg MA, Miller MD, Quan Y *et al*. In vitro selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir Ther* 1999;4:87-94.

[6] Turner D, Brenner BG, Routy JP, *et al*. Rationale for maintenance of the M184v resistance mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in treatment experienced patients. *New Microbiol* 2004;27(2 Suppl 1):31-9.

[7] Delaugerre C, Rohban R, Simon A, *et al*. Resistance profile and cross-resistance of HIV-1 among patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *J Med Virol* 2001;65:445-8.

[8] Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and rilpivirine: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors with activity against human immunodeficiency virus type 1 strains resistant to previous nonnucleoside agents. *Pharmacotherapy* 2009;29:281-94.

[9] Feng M, Wang D, Grobler JA, *et al*. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:590-8.

[10] Wensing AMJ, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV protease inhibitors: Raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* 2010;85:59-74.

[11] Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, *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;22:1389-97.

[12] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al*. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-32.

[13] 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;70:1507-2.

[14] 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* 2012;61:297-301.

[15] Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, *et al*. Efficacies of cabotegravir and bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology* 2018;15:37.

[16] Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, *et al.* Antiviral activity of bictegravir (GS-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:7086-97.

[17] Malet I, Subra F, Charpentier C, *et al.* Mutations located outside the integrase gene can confer resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *mBio* 2017;8.

[18] Wijting IEA, Lungu C, Rijnders BJA, *et al*. HIV-1 resistance dynamics in patients with virologic failure to dolutegravir maintenance monotherapy. *J Infect Dis* 2018;218:688-97.

[19] Charpentier C, Malet I, Andre-Garnier E, *et al.* Phenotypic analysis of HIV-1 E157Q integrase polymorphism and impact on virological outcome in patients initiating an integrase inhibitor-based regimen. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1039-44.

[20] Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, *et al*. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naive patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1237-42.

[21] Munir S, Thierry E, Malet I, *et al*. G118R and F121Y mutations identified in patients failing raltegravir treatment confer dolutegravir resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:739-49.

[22] Sunpath H, Wu B, Gordon M, *et al*. High rate of K65R for antiretroviral therapy-naive patients with subtype C HIV infection failing a tenofovir-containing first-line regimen. *AIDS* 2012;26:1679-84.

[23] Frange P, Assoumou L, Descamps D, *et al.* HIV-1 subtype B-infected MSM may have driven the spread of transmitted resistant strains in France in 2007-12: Impact on susceptibility to first-line strategies. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2084-9.

[24] Assoumou L, Bocket L, Pallier C, *et al*. Stable prevalence of transmitted drug resistance mutations and increased circulation of non-B subtypes in antiretroviral-naive chronically HIV-infected patients in 2015/2016 in France. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1417-24.

[25] Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, *et al*. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis* 2016;62:655-63.

[26] Casadellà M, van Ham PM, Noguera-Julian M, *et al*. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2885-8.

[27] Rhee SY, Clutter D, Fessel WJ, *et al*. Trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance in a large U.S. clinic population. *Clin Infect Dis* 2019;68:213-21.

[28] Assoumou L, Charpentier C, Recordon-Pinson P, *et al*. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL: A 2014 French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1769-73.

[29] 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;68:1400-5.

[30] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, *et al.* Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1310-7.

[31] Gupta RK, Gregson J, Parkin N, *et al*. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:346-55.

[32] Ngo-Giang-Huong N, Huynh THK, Dagnra AY, *et al*. Prevalence of pretreatment HIV drug resistance in West African and Southeast Asian countries. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:462-7.

[33] Descamps D, Delaugerre C, Masquelier B, *et al*. Repeated HIV-1 resistance genotyping external quality assessments improve virology laboratory performance. *J Med Virol* 2006;78:153-60.

[34] Raymond S, Nicot F, Pallier C, *et al.* Impact of human immunodeficiency virus type 1 minority variants on the virus response to a rilpivirine-based first-line regimen. *Clin Infect Dis* 2018;66:1588-94.

[35] Perrier M, Visseaux B, Landman R, *et al.* No impact of HIV-1 protease minority resistant variants on the virological response to a first-line PI-based regimen containing darunavir or atazanavir. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:173-6.

[36] Nguyen T, Fofana DB, Lê MP, *et al.* Prevalence and clinical impact of minority resistant variants in patients failing an integrase inhibitor-based regimen by ultra-deep sequencing. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2485-92.

[37] Rodriguez C, Nere ML, Demontant V, *et al.* Ultra-deep sequencing improves the detection of drug resistance in cellular DNA from HIV-infected patients on ART with suppressed viraemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3122-8.

Patients contrôleurs virologiques

Olivier Lambotte, Véronique Avettand-Fenoël, Laurent Hocqueloux

Dans le courant des années 1990, avant l'arrivée des trithérapies antirétrovirales (ARV), un groupe particulier de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avait été identifié : les patients asymptomatiques à long terme (ALT), en anglais *long-term non-progressors*. Ces patients étaient définis sur un critère immunologique : le maintien sur le long terme d'un taux normal de lymphocytes T CD4 (LTCD4) avec, selon les définitions, une pente positive ou nulle. De tels patients ont été décrits dans différentes parties du monde. Une série de travaux a essayé de comprendre les mécanismes de ce phénotype, arrivant aux conclusions que ces patients étaient hétérogènes. Ainsi, certains d'entre eux pouvaient être infectés par des virus défectifs ; d'autres étaient caractérisés par de fortes réponses lymphocytaires T CD4 anti-VIH et la présence de certains anticorps comme des IgG2 dans la cohorte ANRS ALT [1]. Toutefois, la grande majorité de ces patients avait une réplication virale détectable et, avec un recul suffisant, a fini par progresser dans la maladie avec une chute des LTCD4 justifiant la mise sous traitement ARV.

Dans les années 2000, un deuxième groupe de PVVIH a été individualisé : les patients « contrôleurs du VIH » (CVIH), en anglais *HIV controllers* [2,3]. À la différence des ALT, les CVIH sont définis sur un critère virologique : l'absence de charge ARN VIH plasmatique détectable avec les techniques utilisées en routine, sur le long cours en l'absence de traitement ARV (chez certains contrôleurs, elle peut être quantifiée par des techniques ultrasensibles nécessitant de plus grands volumes de plasma). Ces patients sont donc capables, spontanément, de contrôler la réplication du VIH. Ils ont été identifiés simultanément aux États-Unis et en France et sont décrits maintenant dans les différentes régions du monde. Si tous les modes de contamination ont été rapportés, on note une surreprésentation des femmes parmi les cohortes de CVIH, sans que la raison en soit connue à ce jour. Le contrôle spontané de la réplication virale pourrait donc correspondre à une forme de rémission de l'infection. Les CVIH représentent donc un intérêt majeur pour la recherche, car comprendre les mécanismes qui sous-tendent ce contrôle spontané peut permettre de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cadre des programmes « HIV Cure », pour viser une rémission.

En 2013, un *consortium* d'équipes françaises a décrit des CVIH après interruption d'un traitement ARV, alors qu'ils étaient virémiques à l'institution du traitement. Il s'agit des patients de l'étude VISCONTI, encore appelés contrôleurs post-traitement (*post-treatment controllers* – PTC]) [4]. Ces patients sont spécifiquement décrits dans la dernière partie de ce chapitre.

La question de la définition des contrôleurs du VIH

La définition des patients CVIH est un élément important à prendre en compte, car elle n'est pas consensuelle et peut expliquer les différences de certains résultats selon les équipes de recherche [5]. Si le contrôle spontané de la réplication virale est un dénominateur commun, la durée du contrôle est variable selon les groupes. Elle peut être de plus d'un an pour les équipes américaines dans la définition des *elite controllers*, ou de plus de 5 ans, voire 10 ans, en particulier dans la cohorte française. L'autre

caractéristique qui varie est le seuil de contrôle requis. On définit les *elite controllers*, en règle générale, lorsque l'on a plusieurs mesures de la charge virale inférieures à 50 ou 75 copies pendant au moins un an sans traitement. La définition française des CVIH correspond soit à plus de 90 % des charges virales inférieures à 400 copies pendant plus de 10 ans, soit, actuellement, les cinq dernières charges virales < 400 copies avec une infection connue depuis plus de 5 ans. Certains groupes identifient par ailleurs des patients « virémiques contrôleurs », dont les charges virales sont entre 50 et 2000 copies. On voit bien ici que ces différentes définitions génèrent une hétérogénéité parmi les CVIH. Ainsi, des études qui porteraient sur des patients ayant des faibles charges virales détectables soit de manière continue, soit lors de blips répétés, peuvent conduire à des conclusions différentes de celles qui porteraient sur des patients qui n'ont jamais eu de charge virale détectable.
Quelles que soient les définitions utilisées (*tableau 1*), ces patients restent très rares : moins de 0,5 % des PVVIH. Cette proportion est retrouvée de manière constante dans les différentes études qui se sont intéressées à la fréquence de ces patients, en Europe comme aux États-Unis [1,6].

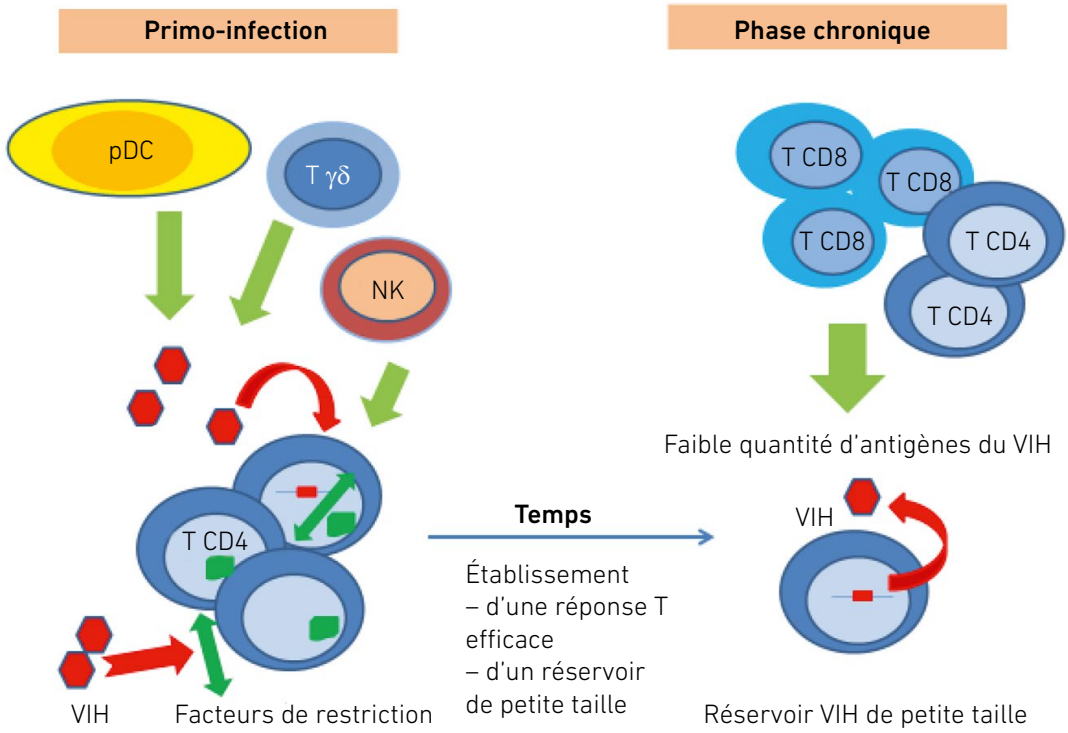
Tableau 1 Principales définitions des patients contrôleurs du VIH

Patients	Nature du critère de définition	Définition
Patients asymptomatiques à long terme (*long-term non-progressors*) (cohorte ANRS ALT CO15)	Immunologique	Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 8 ans et taux de LTCD4 supérieur à 600/mm^3 avec un taux stable ou en augmentation (pente positive ou nulle) sur au minimum 3 examens consécutifs réalisés durant les 5 dernières années.
Contrôleurs du VIH ou *HIV controllers* (en France, cohorte ANRS CODEX CO21)	Virologique	Séropositivité VIH-1 connue depuis au moins 5 ans avec les 5 dernières charges virales en ARN-VIH plasmatique consécutives < 400 copies/ml, quel que soit le taux de CD4 en absence de traitement antirétroviral.
Elite controllers	Virologique	Au moins 3 mesures de charge virale < 50 ou 75 copies ARN/ml pendant au moins 12 mois, en l'absence de traitement antirétroviral.
Viremic controllers	Virologique	Au moins 3 mesures de charge virale > 75, mais < 2 000 copies ARN/ml pendant au moins 12 mois, en l'absence de traitement antirétroviral.
Contrôleurs post-traitement	Virologique	– ARN-VIH plasmatique > 2 000 copies/ml avant l'initiation du traitement antirétroviral. – Traitement initié en primo-infection ou en phase chronique et maintenu pendant au moins 12 mois. – Au moins 2 charges virales mesurées après l'arrêt des antirétroviraux. Toutes les charges virales doivent être < 400 copies/ml depuis 12 mois ou plus après arrêt du traitement antirétroviral, avec une exception pour un blip (une charge virale plasmatique au-dessus de 400 copies/ml) encadré par deux charges virales < 400 copies/ml à au moins 1 mois d'intervalle du blip. La dernière charge virale plasmatique au moment de l'inclusion devra, dans tous les cas, être < 400 copies/ml.

Les mécanismes du contrôle naturel de l'infection (*figure 1*)

Le contrôle naturel de l'infection par le VIH peut être lié à quatre mécanismes qui ne sont pas mutuellement exclusifs. Ces mécanismes sont communs à tout phénotype de maladie infectieuse. Il peut s'agir d'un agent infectieux atténué, d'un effet inoculum, d'un terrain génétique particulier permettant une protection naturelle, ou enfin d'une réponse immunitaire particulièrement efficace.
Ces différentes parties vont être décrites, puis nous aborderons l'évolution naturelle de ces patients.

Figure 1 Mécanismes de contrôle du VIH chez les patients contrôleurs naturels



Lorsque le VIH infecte l'organisme, plusieurs facteurs sont mis en jeu pour limiter la réplication virale. Il s'agit de facteurs de restriction encore méconnus présents dans les lymphocytes T CD4 et les macrophages. Ces mécanismes de protection intrinsèques sont appuyés par l'action de cellules de l'immunité innée telles que les cellules NK, les lymphocytes T gamma delta et les cellules dendritiques plasmacytoides qui sont capables de produire de grandes quantités d'interférons alpha. La réplication virale limitée conduit à l'établissement d'un réservoir viral de petite taille et laisse le temps aux acteurs de la réponse immunitaire spécifique anti-VIH de se développer et de rester fonctionnels. Il s'agit de lymphocytes T CD4 de forte avidité et de lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui tuent les cellules dans lesquelles le VIH se répliquerait. Il y a donc un équilibre efficace qui est obtenu pour contrôler la réplication virale.

Rôle du virus

Sur le plan virologique, plusieurs facteurs peuvent contribuer à expliquer le contrôle de la réplication virale : présence d'un virus atténué, accumulation de mutations sur le génome viral impactant la capacité réplicative [1,7]. Certaines enveloppes virales chez ces CVIH ont ainsi des fonctions altérées, limitant l'entrée du virus dans la cellule cible.

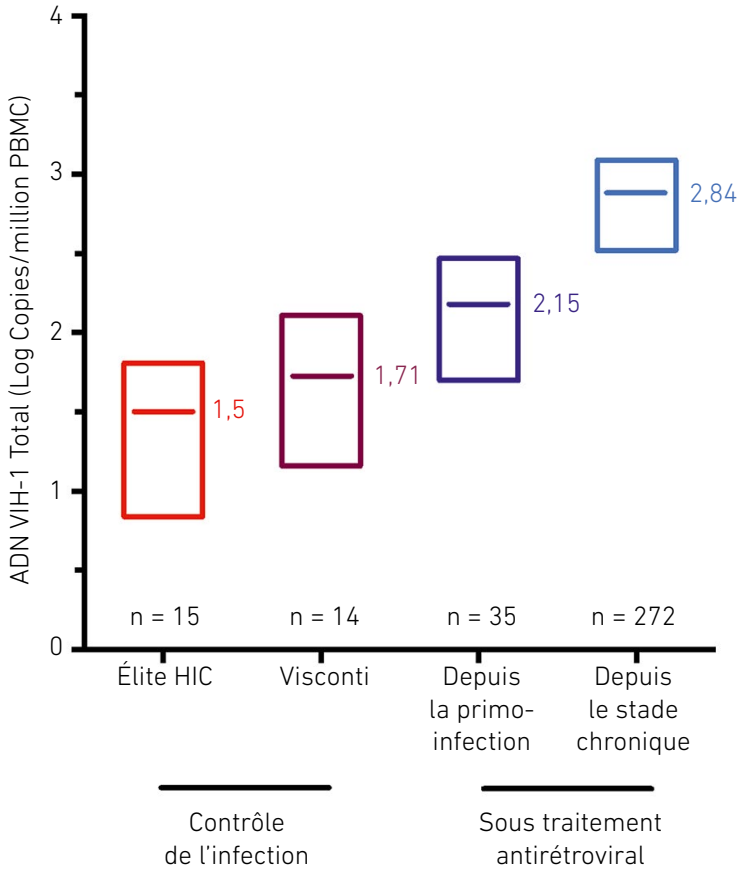
Des virus défectifs ont aussi été décrits dans des cas sporadiques. Par ailleurs, des mutations dans différentes régions du génome (Gag-Pol, Nef, Vpr, *long terminal repeat*) ont été retrouvées chez certains CVIH [1,7]. La pression immunitaire chez ces CVIH sélectionne des variants viraux présentant des mutations d'échappement à la réponse cytotoxique, pouvant induire une capacité réplicative diminuée, sans mutation de compensation pour contrecarrer ces effets [8]. Par conséquent, les propriétés du virus présent à la contamination et la sélection précoce de mutations impactant la capacité réplicative sont des conditions favorisant le contrôle viral. Toutefois, l'évolution des séquences virales au cours de l'infection témoigne d'une réplication résiduelle (certes faible) chez ces personnes. La mise en culture de cellules de sujets CVIH conduit à la production de nouveaux virions infectieux [9]. Cela suggère que les anomalies du génome viral, si elles peuvent contribuer au contrôle de la réplication virale, ne suffisent pas à l'expliquer [1,7].

Par ailleurs, les CVIH sont caractérisés par de petits réservoirs viraux (faible proportion de cellules infectées) dans le sang (médiane : 32 copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées du sang périphérique) et dans les tissus [1,7] (*figure 2*). Leur réservoir est ainsi plus petit que celui de PVVIH sous traitement ARV, même lorsque ce traitement a été initié dès la primo-infection [10]. Les personnes présentant de faibles niveaux d'ARN VIH et d'ADN VIH sanguins dans les premiers mois qui suivent la contamination ont davantage de chance de contrôler l'infection à long terme. La taille des réservoirs viraux de ces contrôleurs naturels évolue très peu au cours de l'infection [11]. Pour une partie de ces contrôleurs, la charge ADN VIH totale (reflet des réservoirs) diminue au cours du temps, ce qui pourrait participer au maintien du contrôle et en être la résultante.

Plusieurs mécanismes pourraient contribuer à cette diminution, notamment le fait que cet ADN VIH total est majoritairement constitué de formes épisomales relativement labiles. Une analyse multivariée a aussi montré que cette diminution des réservoirs est associée à une réplication résiduelle particulièrement faible, limitant le réensemencement du réservoir ; elle est surreprésentée parmi les patients porteurs des allèles protecteurs HLA B*57 et B*27 associés à une réponse TCD8 spécifique efficace (cf. *infra*). La capacité de réactivation virale *ex vivo* à partir de cellules réservoirs de ces contrôleurs est d'autant plus limitée que la charge ADN VIH est faible [9]. Il apparaît donc qu'un petit réservoir du VIH contribue au contrôle de l'infection. Chez ces CVIH, un équilibre à long terme entre les réservoirs viraux, la réplication et l'immunité de l'hôte apparaît comme étant établi [11].

Enfin, l'hypothèse d'un faible inoculum viral pouvant conduire à une probabilité accrue d'un contrôle naturel est assez logique, par comparaison à d'autres modèles de maladies infectieuses. Cette hypothèse, impossible à tester chez l'homme, a été explorée dans le modèle simien du SIV. Des données suggèrent que, chez le macaque cynomolgus, un faible inoculum conduit à un taux de contrôle naturel proche de ce que l'on observe chez des animaux porteurs d'allèles HLA protecteurs.

Figure 2 ADN VIH-1 total dans différentes situations de contrôle de l'infection VIH



Charges ADN VIH-1 total, dans les situations de contrôle de l'infection : contrôle naturel (cohorte ANRS CODEX – Lambotte 2005) et post-traitement (VISCONTI) (Saez-Cirion 2013) et sous traitement antirétroviral initié depuis la primo-infection ou depuis le stade chronique (Hocqueloux 2013). Les médianes et interquartiles sont représentés.

Contexte génétique

Certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité sont associés à une évolution plus lente de l'infection par le VIH. Il s'agit des allèles HLA B*27, HLA B*57 dans la population caucasienne et de l'allèle HLA B*58 dans la population africaine. Ces allèles sont surreprésentés chez les CVIH. Dans les différentes cohortes étudiées, la présence d'allèles HLA protecteurs est retrouvée chez environ 50 % des patients [1,6,7]. Cela indique que le terrain génétique joue un rôle fort, sans expliquer tout le phénotype de CVIH.

Une surreprésentation de patients présentant la mutation hétérozygote delta32 de CCR5 n'a pas été mise en évidence dans les cohortes de CVIH. Les études larges du génome (GWA) réalisées dans plusieurs pays ont essentiellement retrouvé le rôle majeur du système HLA de classe I.

Les résultats des recherches génétiques pointant les allèles HLA de classe I indiquent un rôle probable de l'immunité adaptative lymphocytaire T CD8 dans le contrôle du VIH, chez une grande partie des patients.

Rôle de la réponse immunitaire

Dès les premières études, la présence d'une forte réponse immunitaire spécifique anti-VIH lymphocytaire T CD4 et CD8 a été mise en évidence [1]. La quantité de LTCD8 spécifiques du VIH est hétérogène chez les CVIH. Cependant, ces cellules possèdent des propriétés uniques que l'on ne retrouve pas dans les autres groupes de PVVIH. Les LTCD8 spécifiques du VIH des CVIH sont dotés de fortes capacités cytotoxiques contre les LTCD4 infectés. Cette capacité, évaluée par un test de suppression de la réplication virale décrit en 2007 par G. Pancino et A. Saez-Cirion à l'Institut Pasteur, reste actuellement un marqueur de contrôle naturel très solide et reproductible [12]. En parallèle, plusieurs groupes ont mis en évidence le caractère polyfonctionnel de la réponse T CD8 chez les CVIH : les LTCD8 de ces patients sont capables de produire simultanément plusieurs cytokines et protéines cytotoxiques, comme le granzyme et la perforine. La présence de cette forte réponse CD8 spécifique est associée également à des récepteurs T pour l'antigène (TCR) de forte avidité [8].

Cette réponse CD8 n'est possible que du fait de la préservation d'une réponse spécifique T CD4 anti-VIH de bonne qualité. Habituellement, ces réponses sont rapidement altérées par le virus. Chez les CVIH, une réponse T CD4 spécifique anti-VIH de très bonne qualité, polyfonctionnelle, avec des TCR de forte avidité, spécifiques de cette population, est présente. La forte avidité des TCR des LTCD4 et CD8 pour les antigènes du VIH explique la capacité du système immunitaire des CVIH à répondre de manière efficace en détectant de très faibles quantités de virus. Par ailleurs, la présence de quantités significatives de LTCD4 et LTCD8 spécifiques du VIH dans la muqueuse digestive a été mise en évidence chez les CVIH alors même que, chez certains d'entre eux, on ne les détectait que peu dans le sang, témoignant d'une forte activité tissulaire antivirale.

Les lymphocytes B des CVIH ont également été étudiés. Si la production d'anticorps neutralisant le VIH est plus faible que chez des patients sous traitement ARV du fait de l'absence de réplication virale forte, les CVIH sont, pour une partie d'entre eux, aptes à produire des anticorps anti-VIH capables de conduire à la destruction par les cellules NK des LTCD4 infectés. Les études se focalisent actuellement sur le rôle des cellules NK chez les patients contrôleurs post-traitement (cf. *infra*).

La présence d'une forte réponse immunitaire adaptative T n'explique pas comment le virus a pu être contrôlé au début de la primo-infection, lorsque les LT spécifiques du VIH n'étaient pas encore présents.

Plusieurs travaux ont mis en évidence le rôle de facteurs de restriction dans les LTCD4 et les macrophages, qui peuvent ralentir la vitesse de réplication virale et laisser le temps au système immunitaire de se mettre en place [13]. L'identification de ces facteurs de restriction est actuellement un enjeu majeur de recherche. Le rôle de protéines impliquées dans le cycle cellulaire comme la protéine p21 a été évoqué. Celui des acteurs de la réponse immunitaire innée est moins connu, même si les cellules dendritiques sont impliquées.

Évolution clinique à long terme des CVIH : traitement antirétroviral ou non ?

Les recommandations officielles de traiter tout PVVIH s'appliquent-elles aux CVIH ? Les experts sont prudents sur le sujet et recommandent un traitement qui peut être différé si les LTCD4 restent élevés et/ou si la charge virale reste indétectable de manière

prolongée. Du fait de la rareté de ces patients, il n'y a pas d'étude randomisée permettant de déterminer s'il est justifié de les traiter par ARV.
L'histoire naturelle de ces patients est mieux connue grâce aux études de cohortes. Les données du groupe de cohortes européennes CASCADE montrent qu'à 15 ans de suivi, 24 % des CVIH ont perdu leur statut, soit du fait d'une reprise de réplication virale, soit du fait de la nécessité de commencer un traitement ARV [14]. Dans des données récentes publiées aux États-Unis, des résultats inquiétants suggèrent que les CVIH ont un risque accru d'événements cardiovasculaires et sont hospitalisés plus fréquemment que des PVVIH sous traitement ARV. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution, car des facteurs confondants comme le tabagisme n'ont pas été recueillis et le même groupe, en étudiant la cohorte de l'armée américaine, n'a pas retrouvé de surrisque d'hospitalisation.
Une co-infection par le VHC est associée à un risque de perte de contrôle du VIH plus élevé. Finalement, l'évolution clinique des CVIH est difficile à généraliser. Il paraît essentiel de prendre en compte les patients de manière personnalisée.
Dans la cohorte française CODEX, plusieurs facteurs de risque associés à la perte de contrôle ont été identifiés, comme la présence d'un niveau d'inflammation anormalement supérieur à la moyenne au moment de l'inclusion ou des blips répétés de charge virale ; mais il existe un sous-groupe de patients qui pourraient être qualifiés de « super contrôleurs » pour lesquels le taux de LTCD4 est stable au cours du temps, avec des charges virales plasmatiques toujours indétectables. Ces patients présentent les niveaux d'ADN VIH les plus faibles.
On comprend aisément qu'il est donc difficile de généraliser un traitement ARV chez ces patients.
Plusieurs situations, néanmoins, peuvent/doivent conduire à débuter un traitement ARV chez un CVIH :

- une baisse régulière des LTCD4 au cours du temps, surtout si elle est associée à des blips de réplication virale ;
- la survenue de comorbidités graves de type cancer ou pathologie cardiovasculaire ;
- le risque de transmission ou de surinfection. Un CVIH qui a des blips de réplication virale importants pourrait présenter un risque de transmettre le VIH. La détection de blips (moins de 1 000 copies ARN/ml) a été mise en évidence dans l'étude sur le sperme menée dans la cohorte CODEX. En parallèle, des échappements ont été décrits chez des CVIH qui se surinfectaient avec d'autres souches de VIH ;
- l'inflammation. Pour certaines équipes, la présence d'inflammation chronique justifie un traitement ARV chez les CVIH. Cette indication basée sur des anomalies biologiques n'est pas étayée par des données cliniques de survie chez les CVIH.

L'efficacité des traitements ARV a été évaluée dans plusieurs petites études chez les CVIH. On observe une lente remontée des LTCD4 sous traitement ARV, plus lente que chez les PVVIH non-contrôleurs et parfois inconstante [15]. Deux études ont montré un impact sur certains paramètres de l'activation immunitaire, mais pas sur tous. Aucune étude n'a considéré une réduction de fréquence de comorbidité ou d'événement non-classant sida. Ces travaux pourraient surtout indiquer qu'un traitement ARV a d'autant plus d'impact sur certains marqueurs d'activation immunitaire que la charge virale est détectable.
La prise en charge des facteurs de risque habituels des pathologies cardiovasculaires est par ailleurs indispensable, qu'il s'agisse du traitement d'une hypertension artérielle,

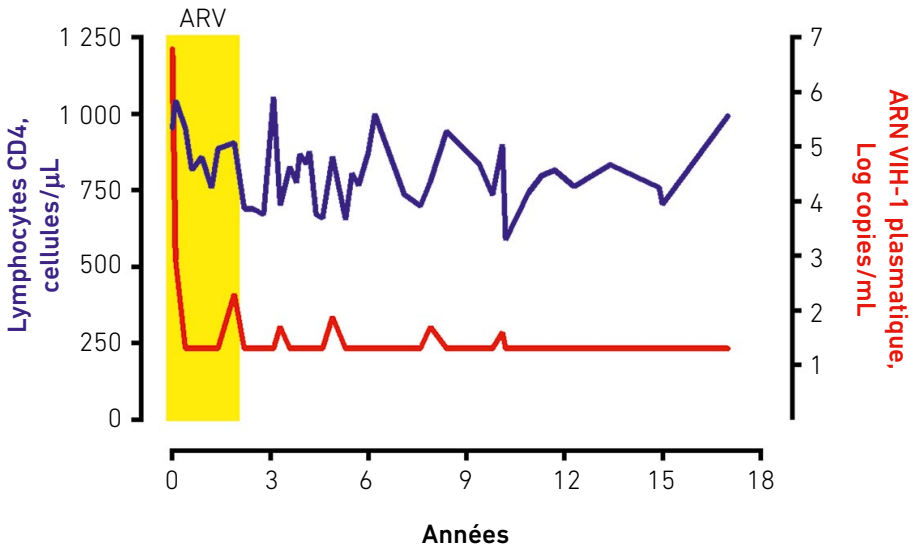
de l'arrêt du tabac, de la réduction de l'obésité ou du traitement d'une hypercholestérolémie. Le traitement des co-infections hépatites est également indispensable.
Pour les femmes enceintes, la prescription d'un traitement ARV pour la prévention de la transmission materno-fœtale est recommandée. Dans la cohorte française, plus de 250 enfants sont nés de femmes CVIH dont seulement la moitié avait été traitée pendant la grossesse. Aucune contamination n'a été observée.
Il est important de noter qu'à ce jour, il n'y a pas de contamination documentée par un CVIH. Enfin, une fréquence élevée de syndrome dépressif et une mauvaise qualité de vie ont été observées chez les CVIH, comparés aux patients sous traitement ARV.

Contrôleurs post-traitement (PTC) (*figure 3*)

Historique

Au début des années 2000, des interruptions thérapeutiques programmées (ou structurées) ont été proposées à de nombreuses PVVIH, avec deux objectifs : diminuer les effets indésirables des traitements ARV et induire une « auto-vaccination ». C'est dans ce contexte qu'ont été observés les premiers cas groupés d'individus capables de maintenir une indétectabilité durable du VIH malgré l'arrêt complet des ARV. Plus tard, des cas similaires ont été reproduits dans des essais cliniques évaluant l'intérêt des traitements ARV entamés dès la primo-infection [16]. Deux cohortes, une française et une américaine, se sont attachées à décrire ce phénomène de contrôle post-thérapeutique et à en élucider les mécanismes [4,17].

Figure 3 Évolution immunovirologique d'un patient contrôleur post-traitement



L'évolution du nombre de lymphocytes CD4 par µl est représentée en bleu, celle de la quantité d'ARN VIH-1 plasmatique en rouge, la période du traitement antirétroviral en jaune. Après l'arrêt du traitement, le contrôle de l'ARN VIH plasmatique est observé.

Définition

Il n'existe pas de définition consensuelle des PTC. Dans la cohorte prospective française VISCONTI, la définition repose sur une séquence d'événements en trois phases. Premièrement, il s'agit de PVVIH (des adultes ou des enfants) qui n'ont pas un contrôle spontané du VIH : la charge virale mesurée avant le traitement ARV doit être supérieure à 2 000 copies/ml (mais ce critère peut être omis dans le cas des enfants contaminés et traités dès leur naissance). Deuxièmement, ces PVVIH doivent avoir reçu un traitement ARV d'au moins 12 mois, sous lequel leur charge virale est devenue indétectable. Troisièmement, elles doivent garder une charge virale indétectable (ou inférieure à 400 copies/ml) pendant au moins 12 mois après que les ARV ont été complètement arrêtés (quelle qu'en soit la raison). Même si les PTC ont essentiellement été décrits chez des patients ayant commencé un traitement ARV dès la primo-infection, cette condition ne figure plus dans les critères d'inclusion de VISCONTI.

Fréquence

Les PTC sont plus rares encore que les contrôleurs naturels du VIH [4]. En effet, la séquence « traitement ARV précoce et prolongé suivi d'une interruption » est une stratégie inhabituelle [4] et désormais universellement bannie des recommandations. Dans le contexte de traitement dès la primo-infection, 5 à 15 % des PVVIH pourraient atteindre ce statut de PTC [4,17], et la durée du traitement ARV pourrait être positivement corrélée à la fréquence des PTC après interruption. L'existence de PTC qui auraient été traités en phase chronique de l'infection VIH est suggérée par des données récentes, mais serait beaucoup moins fréquente qu'en primo-infection [17].

Caractéristiques et évolution à long terme des PTC

Dans la cohorte VISCONTI, l'analyse des 24 premiers cas inclus (23 adultes, 1 enfant) retrouvait principalement des hommes caucasiens (2/3 des patients) [18]. La moitié des cas étaient des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Tous les patients avaient reçu des ARV lors de la primo-infection, laquelle était symptomatique dans 88 % des cas (médiane de la charge virale = 5 Log copies/ml). Au moment de l'interruption, les patients avaient en médiane 38 ans, avaient reçu un traitement ARV pendant 3,5 ans en médiane et avaient restauré un nombre de CD4 proche de la normale et un ratio CD4/CD8 > 1.

La durée médiane du suivi sans traitement était de 12 ans (extrêmes : 2 à 18 ans), période pendant laquelle aucun patient n'a eu d'événement sida. Durant ce suivi, les deux tiers des patients (17/24) avaient un contrôle virologique optimal (99 % des charges virales inférieures au seuil), le dernier tiers ayant une réplication intermittente.

Globalement, les PTC partageaient plusieurs points remarquables : un très faible niveau d'ADN VIH total dans les PBMC (cellules mononucléées du sang périphérique) (médiane = 1,85 Log copies/10^6 PBMC), une grande stabilité du nombre absolu des CD4 et du ratio CD4/CD8 dans le temps et, enfin, un faible niveau d'activation lymphocytaire et de cytokines pro-inflammatoires (inférieurs à la majorité des CVIH naturels). Au terme du suivi, 19/24 (79 %) patients restaient sans traitement ARV, 4 patients (17 %) avaient été considérés en échec virologique (deux charges virales consécutives supérieures à 400 copies/ml) et un patient (4 %) avait dû reprendre son traitement sans échec virologique du fait d'un cancer ORL.

Dans la cohorte américaine CHAMP, où la sélection des PTC à l'entrée était moins stricte que dans VISCONTI, seuls 22 % des patients restaient indétectables à 5 ans [17].

Mécanismes du contrôle virologique chez les PTC

Les PTC ont un virus capable de se répliquer et de réinfecter d'autres lymphocytes [4]. Toutefois, le fait d'avoir reçu un traitement en primo-infection semble avoir fortement réduit le réservoir, la diversité virale (limitant les mutants d'échappement) et le nombre de séquences intégrées intactes, et avoir contraint le virus à persister dans des LTCD4 quiescents à demi-vie courte (principalement des cellules transitionnelles mémoires et effectrices mémoires) [16]. Ceci pourrait expliquer la diminution progressive du réservoir constatée chez certains PTC après l'arrêt des ARV [4].
Contrairement aux contrôleurs naturels, les PTC n'ont pas de forte réponse lymphocytaire spécifique CD8 cytotoxique, même si leurs réponses CD4 et CD8 spécifiques peuvent avoir un caractère polyfonctionnel [4]. Il semble maintenant établi que le contrôle virologique est assuré par une forte réponse des cellules NK, capables de détruire les cellules infectées [19]. Enfin, des données préliminaires suggèrent que le traitement précoce pourrait avoir préservé l'intégrité des structures anatomiques et fonctionnelles digestives, ce qui pourrait avoir bénéficié à la préservation d'une réponse spécifique efficace et à une moindre activation immunitaire résiduelle.
De manière remarquable et paradoxale, les PTC ne sont pas enrichis en HLA B*27 et/ou B*57, mais, au contraire, en B*35, lequel a pourtant un rôle péjoratif sur le cours de l'infection VIH [4]. Certains haplotypes du B*35 sont en effet associés à une primo-infection plus sévère et une évolution plus rapide vers le sida en l'absence de traitement. Des recherches sont actuellement menées pour étudier les liens entre B*35 et la réponse NK. Enfin, une étude suggère que le genre féminin serait associé à une plus grande chance de devenir PTC.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Saez-Cirion A, Pancino G, Sinet M, *et al*. HIV controllers: How do they tame the virus? *Trends Immunol* 2007;28:532-40.

[2] Lambotte O, Boufassa F, Madec Y, *et al*. HIV controllers: A homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005;41:1053-6.

[3] Pereyra F, Palmer S, Miura T, *et al.* Persistent low-level viremia in HIV-1 elite controllers and relationship to immunologic parameters. *J Infect Dis* 2009;200:984-90.

[4] Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003211.

[5] Gurdasani D, Iles L, Dillon DG, *et al*. A systematic review of definitions of extreme phenotypes of HIV control and progression. *AIDS* 2014;28:149-62.

[6] Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:163-8.

[7] Autran B, Descours B, Avettand-Fenoel V, *et al.* Elite controllers as a model of functional cure. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:181-7.

[8] Saez-Cirion A, Pancino G. HIV controllers: A genetically determined or inducible phenotype? *Immunol Rev* 2013;254:281-94.

[9] Noel N, Pena R, David A, *et al.* Long-term spontaneous control of HIV-1 relates to low frequency of infected cells and inefficient viral reactivation. *J Virol* 2016;90:6148-58.

[10] Avettand-Fenoel V, Hocqueloux L, Ghosn J, *et al.* Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:859-80.

[11] Avettand-Fenoel V, Bayan T, Gardiennet E, *et al.* Dynamics in HIV-DNA levels over time in HIV controllers. *J Int AIDS Soc* 2019;22:e25221.

[12] Sáez-Cirión A, Sinet M, Shin SY, *et al.* Heterogeneity in HIV suppression by CD8 T cells from HIV controllers: Association with Gag-specific CD8 T cell responses. *J Immunol* 2009;182:7828-37.

[13] Sáez-Cirión A, Hamimi C, Bergamaschi A, *et al.* Restriction of HIV-1 replication in macrophages and CD4+ T cells from HIV controllers. *Blood* 2011;118:955-64.

[14] Madec Y, Boufassa F, Porter K, *et al*. Natural history of HIV-control since seroconversion. *AIDS* 2013;27:2451-60.

[15] Boufassa F, Lechenadec J, Meyer L, *et al*. Blunted response to combination antiretroviral therapy in HIV elite controllers: An international HIV controller collaboration. *PloS One* 2014;9:e85516.

[16] Chéret A, Bacchus-Souffan C, Avettand-Fenoël V, *et al.* Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2108-20.

[17] Namazi G, Fajnzylber JM, Aga E, *et al.* The Control of HIV after Antiretroviral Medication Pause (CHAMP) study: Posttreatment controllers identified from 14 clinical studies. *J Infect Dis* 2018;218:1954-63.

[18] Hocqueloux L, Monceaux V, Avettand-Fenoël V, *et al.* Intermittent viremia after treatment interruption increased risk of ART resumption in post-treatment HIV-1 controllers. ANRS VISCONTI study. Abstract WEPDB0104. AIDS 2018. [Internet] http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/1394

[19] Scott-Algara D, Didier C, Arnold V, *et al.* Post-treatment controllers have particular NK cells with high anti-HIV capacity: VISCONTI Study. CROI Conference, 2015. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/post-treatment-controllers-have-particular-nk-cells-high-anti-hiv-capacity-visconti-study

Réservoirs et rémission du VIH

Nicolas Chomont, Asier Sáez-Cirión

Introduction

Les thérapies antirétrovirales (ARV) inhibent efficacement la réplication du VIH et permettent d'atteindre des niveaux de charge virale (CV) dits « indétectables » chez la majorité des personnes qui y ont accès. Toutefois, elles ne permettent pas d'éliminer complètement le virus, qui persiste dans des réservoirs cellulaires et anatomiques pour des périodes prolongées. Ainsi, dans l'immense majorité des cas, s'il survient une interruption du traitement chez des patients virologiquement contrôlés, la CV remonte après seulement quelques semaines. Ce retour de virémie est dû à la persistance de réservoirs viraux au cours des traitements ARV, raison pour laquelle les traitements doivent être pris à vie. Ces réservoirs font l'objet d'intenses recherches qui ont pour but de les éliminer afin d'obtenir une guérison durable de l'infection par le VIH. Dans ce chapitre, nous décrivons les concepts de réservoirs du VIH, leurs mécanismes de persistance et les stratégies qui visent à les éliminer et à les contrôler.

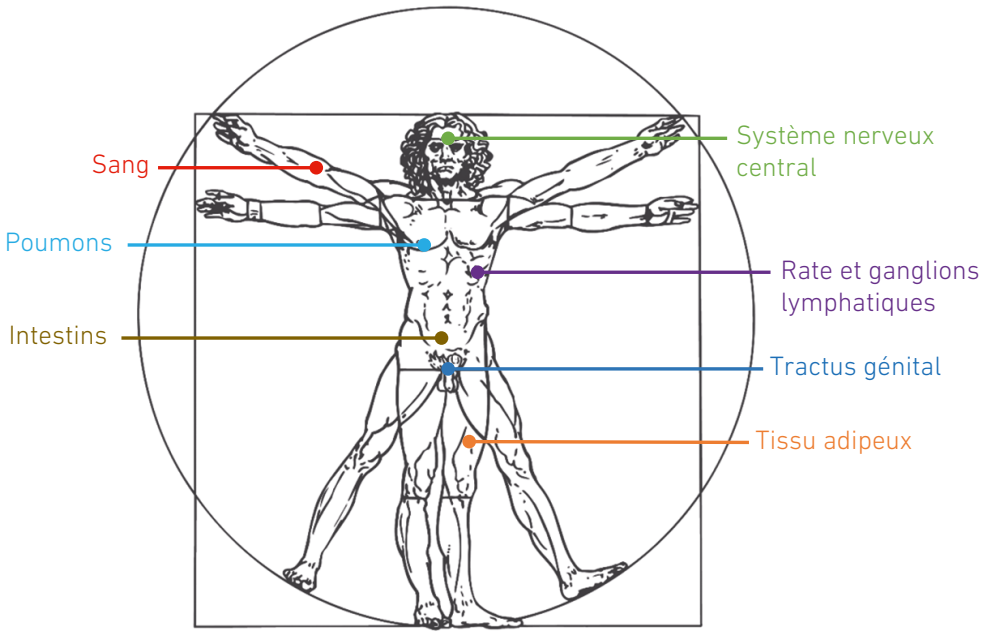
Réservoirs du VIH et persistance virale

Réservoirs anatomiques (*figure 1*)

De nombreuses études ont tenté d'identifier les organes, tissus et cellules dans lesquels le VIH persiste au cours du traitement ARV. Les premières expériences démontrant formellement l'existence de ces réservoirs ont été réalisées à partir de sang de personnes traitées efficacement. En 1997, trois études indépendantes ont montré que le virus pouvait être isolé de cellules CD4 quiescentes obtenues de personnes sous thérapie efficace [1-3]. Ces travaux indiquaient qu'un virus compétent pour la réplication (et donc susceptible de causer un rebond de CV lors de l'interruption du traitement) persiste dans le sang des personnes avirémiques. Les réservoirs du VIH ont une demi-vie de plus de 40 mois, ce qui signifie qu'il faudrait au minimum 70 ans de thérapie efficace pour réduire significativement leur taille [4]. La majorité des études initiales s'intéressant à la persistance du VIH ont été réalisées en étudiant des échantillons de sang d'individus sous traitement efficace. Toutefois, il est rapidement apparu que plusieurs sites anatomiques contribuent à cette persistance virale.

Chez les personnes traitées, tous les organes lymphoïdes secondaires (riches en lymphocytes T CD4+) contiennent des traces de VIH. Ainsi, le virus est détectable dans l'intestin de la majorité des personnes sous thérapie ARV [5], à des niveaux similaires ou supérieurs à ceux mesurés dans le sang [6,7]. Bien que différentes parties de l'intestin contiennent des quantités variables de cellules infectées, le duodénum, l'iléon, le colon et le rectum sont tous enrichis en ADN du VIH comparativement au sang [8]. Au sein du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), les contributions relatives des plaques de Peyer, des agrégats lymphoïdes et de la *lamina propria* sont encore peu connues.

Figure 1 Réservoirs anatomiques du VIH



Si les ganglions lymphatiques sont connus depuis longtemps comme étant des sites privilégiés pour la production de particules de VIH chez les individus non traités [9], des données récentes indiquent que ces organes pourraient également agir à titre de réservoirs préférentiels [10]. De même, le tissu lymphoïde associé aux poumons (ou BALT) pourrait abriter de nombreuses cellules infectées de façon persistante chez les personnes traitées [11].

Si les organes lymphoïdes secondaires comme le GALT, les ganglions lymphatiques et la rate constituent des réservoirs privilégiés, les organes lymphoïdes primaires pourraient également jouer un rôle dans la persistance virale. La moelle osseuse contient un grand nombre de cellules T CD4 qui peuvent héberger du VIH. La contribution des progéniteurs hématopoïétiques à la persistance du VIH dans la moelle reste toutefois controversée. La majorité des études visant à déterminer si le thymus pourrait servir de réservoir anatomique ont été réalisées dans des modèles animaux, et cette possibilité devra être évaluée chez l'homme.

Au-delà des organes lymphoïdes primaires et secondaires, d'autres tissus pourraient contribuer significativement à la persistance du VIH ; chez les patients sous traitement ARV, l'ADN et l'ARN du VIH ont été détectés dans le liquide cérébrospinal et dans le cerveau en post-mortem, dans les testicules, l'urètre, le vagin et le tissu adipeux.

Toutes ces études indiquent que l'ARN ou l'ADN du VIH ont la capacité de persister dans de nombreux organes et tissus. Les techniques de biologie moléculaire utilisées dans la majorité de ces études ne permettant pas de distinguer les provirus intacts et défectifs, il est pour l'instant difficile de savoir si ces organes hébergent des virus capables de conduire à un rebond de charge virale au cours des arrêts de traitement. Le développement d'outils plus récents, incluant le séquençage des génomes complets, permettra d'éclaircir ces zones d'ombre. De plus, si les modèles animaux ont grandement contribué à démontrer que des tissus difficiles à obtenir chez l'humain pouvaient servir de réservoirs anatomiques (macaques infectés par le SIV, souris humanisées et infectées par le VIH), la pertinence de ces découvertes pour la persistance virale chez des

individus sous traitement depuis maintenant plus de 20 ans reste à démontrer. Plusieurs équipes, au travers d'études réalisées à partir de prélèvements autopsiques d'organes profonds, devraient pouvoir contribuer à une caractérisation exhaustive des réservoirs tissulaires chez l'humain.

Réservoirs cellulaires (*figure 2*)

Au sein des différents sites anatomiques évoqués ci-dessus, c'est essentiellement à l'intérieur des cellules que persiste le virus, sous la forme d'un ADN intégré exprimant parfois de faibles niveaux de transcrits viraux. Plusieurs types cellulaires peuvent abriter ces génomes chez les personnes sous traitement ARV.

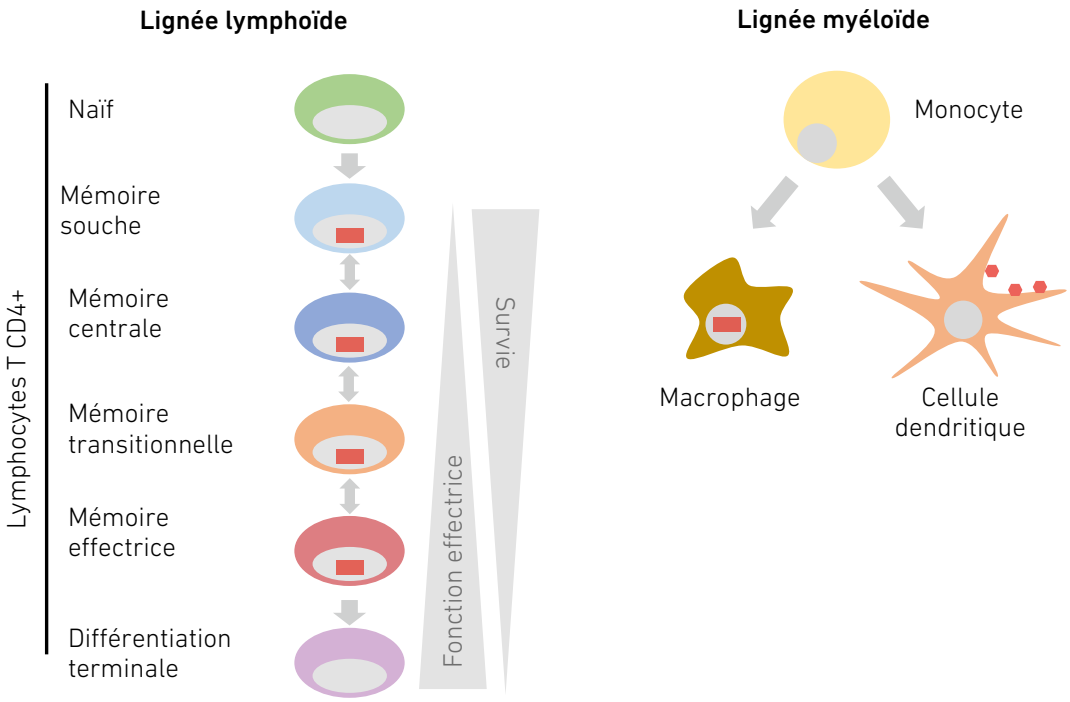
Les réservoirs cellulaires les mieux décrits sont incontestablement les lymphocytes T CD4+ mémoires. Au sein de cette population, on distingue plusieurs sous-populations de T CD4+, classées en fonction de leur capacité de migration, de survie, de prolifération et de fonctions effectrices. La classification « mémoire » des cellules CD4 a permis de montrer que le virus persiste préférentiellement dans des sous-populations de cellules à longue durée de vie, comme les cellules « souches mémoires » (TSCM) et les cellules de la mémoire centrale (TCM) exprimant le récepteur de chimiokine CCR7 [12-14]. En revanche, les cellules infectées sont plus rares au sein des sous-populations de cellules naïves et des cellules au stade de différentiation terminale (CD57+). Si la contribution des cellules effectrices mémoires (n'exprimant pas CCR7) semblait mineure initialement, des données récentes indiquent que cette sous-population, bien que sous-représentée, pourrait être enrichie en génomes intacts, c'est-à-dire compétents pour la réplication [15]. De manière intéressante, la contribution relative des différentes sous-populations mémoires pourrait varier grandement entre les individus. Ainsi, le niveau de déplétion des CD4, mais également l'activation immunitaire résiduelle, pourraient avoir un impact sur la localisation des réservoirs du VIH. Chez les contrôleurs du VIH, la distribution des réservoirs est différente de celle observée chez des personnes sous traitement ARV, avec des contributions des cellules transitionnelles et effectrices mémoires plus marquées [16]. De même, les individus initiant un traitement tôt après l'infection ont des cellules de la mémoire centrale relativement protégées [17].

Les cellules T CD4+ peuvent aussi être classées en fonction de leurs fonctions effectrices. Dans ce contexte, les cellules Th17 et Th1/Th17 sont des réservoirs préférentiels pour le VIH, alors que la contribution des cellules Th2 semble moindre [18,19]. En particulier, les cellules exprimant le récepteur de chimiokine CCR6, qui promeut la migration vers l'intestin, semblent préférentiellement infectées chez les personnes sous traitement ARV. D'autre part, les cellules T régulatrices (Tregs) ont également un rôle dans la persistance du VIH [20]. Récemment, les cellules T folliculaires auxiliaires (Tfh), qui contribuent à la maturation des lymphocytes B dans les centres germinatifs des ganglions lymphatiques, ont été montrées comme préférentiellement infectées [10]. Ce phénomène pourrait être dû à une protection relative de ces cellules de la réponse médiée par les lymphocytes T cytotoxiques qui sont partiellement exclus de ce sanctuaire virologique.

Au-delà des sous-populations de cellules T, certains marqueurs ne définissant pas des sous-populations mémoires ou fonctionnelles sont préférentiellement exprimés par les cellules contenant du virus persistant. C'est le cas des molécules inhibitrices de contrôle de la réponse immunitaire, en particulier de PD-1, LAG-3, TIGIT et CTLA-4 [21]. Elles pourraient favoriser la persistance d'un provirus latent en inhibant sa réactivation.

Finalement, d'autres molécules semblent également préférentiellement exprimées à la surface des cellules T CD4+ infectées, bien que leur rôle fonctionnel dans ce phénomène demeure inconnu. Citons CD2, CD30 et CD32, ce dernier étant encore l'objet de controverse au sein de la communauté scientifique [22,23].
Ainsi, le VIH a la capacité de persister dans de nombreuses sous-populations de cellules T CD4+, et il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique exprimé par les cellules abritant du VIH. Au-delà des caractéristiques phénotypiques des réservoirs cellulaires, le métabolisme des cellules-cibles du VIH est un déterminant essentiel de la sensibilité à l'infection [24]. Ainsi, le statut métabolique des cellules pourrait jouer un rôle plus important que le stade de différenciation des cellules T CD4+ dans la susceptibilité à l'infection et, possiblement, dans la persistance des réservoirs du VIH.
Si, sous traitement, les lymphocytes T CD4+ constituent vraisemblablement le réservoir majoritaire pour le VIH, d'autres cellules contribuent également à la persistance du virus. Bien que le rôle des monocytes circulants reste controversé, les macrophages tissulaires pourraient abriter des génomes viraux [25,26]. Même si la demi-vie des macrophages est plus limitée que celle des cellules CD4 mémoires, les macrophages tissulaires, en particulier d'origine embryonnaire, ont la capacité de proliférer, ce qui permettrait la persistance d'un réservoir à long terme dans ces cellules.

Figure 2 Réservoirs cellulaires du VIH



Différentes sous-populations mémoires de lymphocytes T CD4+ sont enrichies en cellules portant de l'ADN proviral intégré (représenté par un rectangle rouge), alors que les cellules naïves et les cellules en différentiation terminale sont plus rarement infectées. Au sein de la lignée myéloïde, l'ADN viral intégré est détectable dans les macrophages. Les cellules dendritiques pourraient également contribuer à la persistance virale en retenant des particules virales à leur surface pendant des périodes prolongées.

Un autre mécanisme de persistance impliquant des cellules de lignée myéloïde consiste en la rétention à long terme de particules virales à la surface des cellules dendritiques folliculaires [27]. Contrairement aux réservoirs décrits précédemment, le VIH pourrait donc également persister sous forme de particules virales et pas seulement sous la forme d'un génome intégré au sein de la chromatine de la cellule hôte.

Mécanismes de persistance du VIH pendant les traitements

La diversité des sites de la persistance virale, évoquée ci-dessus, est associée à une multiplicité des mécanismes par lesquels le VIH persiste au cours des traitements ARV.

Réplication résiduelle

Le premier mécanisme contribuant à la persistance du VIH est la possibilité que le virus continue à se répliquer à bas bruit, même chez les personnes traitées et en succès virologique apparent (CV plasmatique indétectable). Ce mécanisme reste controversé. La présence de « blips » viraux ainsi qu'une virémie résiduelle faible (mesurée par des techniques ultrasensibles) chez la quasi-totalité des personnes sous traitement ARV, suggèrent la possibilité que le virus continue à se répliquer. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les concentrations d'ARV restent sous-optimales dans certains tissus [28]. Plusieurs études ont montré que la pénétration des molécules ARV était limitée dans le système nerveux central, les ganglions lymphatiques et les testicules, autant de sites anatomiques dans lesquels le virus est présent chez les personnes sous traitement. Ceci permettrait au virus de se répliquer à bas bruit et aurait pour effet de renouveler continuellement le pool de cellules réservoirs. Une conséquence indirecte de cette réplication résiduelle serait l'apparition de mutations, signant l'évolution des populations virales au cours du temps. Ce phénomène a été rapporté dans certaines études [29], tandis que d'autres ont démontré la stabilité génétique du réservoir au cours du temps [30]. Cette controverse a mené au développement de plusieurs essais cliniques visant à intensifier les thérapies avec des molécules de nouvelle génération (inhibiteurs d'intégrase par exemple) ou à multiplier les ARV (pentathérapie) avec pour objectif de diminuer les niveaux de réplication à bas bruit, ce qui devrait se traduire par une diminution de la virémie résiduelle. Bien que ces études d'intensification n'aient pas, dans leur immense majorité, montré d'effet sur la virémie résiduelle, il est probable que les molécules d'intensification présentent elles aussi des limites dans leur capacité à pénétrer dans des sanctuaires viraux. Ainsi, cette question de la possibilité d'une réplication résiduelle reste ouverte : les arguments disponibles en faveur ou à l'encontre de ce phénomène restent indirects et demeurent insuffisants pour valider ou exclure cette possibilité.

Latence provirale

Avant même l'avènement des trithérapies, la capacité du VIH à entrer en latence et à persister dans des cellules quiescentes a été démontrée [31]. La latence du VIH correspond à un état non réplicatif des génomes intégrés au sein d'une cellule. Cette latence est généralement qualifiée de transcriptionnelle puisque les transcrits du VIH sont rares dans ces cellules. La latence virale est souvent présentée comme le mécanisme majeur contribuant à la persistance du VIH chez les personnes sous traitement ARV. Les cellules infectées de façon latente pourraient être générées lorsqu'une cellule productivement infectée revient vers un état quiescent lors de l'établissement d'une mémoire immunologique à long terme. Cependant, plusieurs études suggèrent

que la latence pourrait aussi être directement établie dans des cellules quiescentes sans phase d'activation préalable. Quel que soit le mécanisme par lequel les cellules infectées de façon latente sont générées, elles sont systématiquement détectées dans le sang des personnes sous traitement ARV à une fréquence d'environ une cellule par million de lymphocytes T CD4+.

Le maintien de la latence virale, c'est-à-dire de l'absence d'expression de transcrits viraux ou de protéines virales, résulte d'une répression moléculaire complexe de l'expression des génomes viraux. Plusieurs facteurs cellulaires semblent être impliqués dans la latence virale. Citons la conformation de la chromatine, qui est particulièrement compactée au niveau des promoteurs du virus, l'absence de facteurs de transcription clés tels que NF-kB et l'état inactif de facteurs nécessaires à l'élongation des transcrits viraux tel P-TEFb. L'ensemble de ces phénomènes contribue à la répression de l'activité transcriptionnelle et au maintien de la latence virale. Récemment, ce concept de latence transcriptionnelle (c'est-à-dire l'absence de transcrits viraux dans des cellules contenant un génome intégré) a été remis en cause par la découverte de faibles niveaux de transcrits abortifs dans la majorité des cellules contenant des provirus chez les personnes sous traitement ARV [32]. Ainsi, bien que ces cellules ne produisent pas de particules virales, la latence pourrait résulter de mécanismes post-transcriptionnels (épissage, export, traduction) et pas uniquement de blocage à l'initiation de la transcription. De manière intéressante, ces blocages à la production de particules virales pourraient être différents entre le sang et les tissus.

Si la latence virale était à l'origine décrite comme un mécanisme de persistance au sein des cellules mémoires à longue durée de vie (comme les cellules de la mémoire centrale), des données récentes indiquent que les cellules abritant des génomes latents ont la capacité de proliférer, contribuant ainsi au maintien du pool de cellules infectées [12,33,34]. Le séquençage des génomes complets et des sites d'intégration a permis de montrer que la majorité des génomes viraux présents chez les personnes sous traitement ARV sont présents en copies multiples, ce qui indique un historique de prolifération de ces cellules. Même si l'étendue de ce phénomène reste inconnue dans les tissus, plus de la moitié des génomes viraux présents dans le sang sont issus d'évènements de prolifération. L'origine de ces divisions cellulaires, qui contribuent grandement à la persistance du virus, reste à découvrir, mais il est probable que la prolifération homéostatique, qui contribue au maintien des cellules mémoires à long terme, tout comme les expansions clonales (en réponse à un antigène donné) soient toutes les deux impliquées. Ainsi, plusieurs mécanismes contribuent à la persistance virale au cours de traitement ARV. Leurs contributions relatives sont susceptibles de varier d'une personne à l'autre mais également entre différents tissus. Éliminer les réservoirs du VIH nécessitera probablement une approche combinée visant à interférer avec l'ensemble de ces mécanismes.

Stratégies de rémission du VIH

Définir la guérison

L'objectif d'une guérison de l'infection par le VIH, inatteignable autrefois, apparaît davantage à portée de main aujourd'hui après la description de quelques cas rares de patients chez lesquels l'infection a pu être contrôlée de façon efficace après l'interruption du traitement ARV. Dans certains cas, plus aucune trace du virus n'est retrouvée chez des

patients qui ont reçu une greffe de moelle provenant de donneurs porteurs de la mutation Δ32 sur les deux copies du gène CCR5 (patients de Berlin, Londres, Düsseldorf) [35,36]. Dans d'autres cas, des patients contrôlent durablement le virus après l'interruption d'un traitement ARV débuté très tôt lors de la primo-infection (étude VISCONTI) [37]. Ces cas permettent d'illustrer les objectifs différents qui peuvent être poursuivis par les stratégies de guérison : (1) l'éradication du virus, où toutes les cellules porteuses de virus infectieux doivent être éliminées ; (2) la rémission de l'infection, où quelques cellules infectées peuvent persister mais sont efficacement contrôlées par l'hôte. Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) nous rappellent que d'autres critères non inclus dans ces définitions doivent également être pris en considération : pour certains, la guérison est définie par l'impossibilité de transmettre le virus, ou par l'absence de prise de médicaments ou par un état de santé général satisfaisant. D'un point de vue pratique, en raison de la dispersion du VIH dans la quasi-totalité des tissus de l'organisme et de nos limitations techniques, il est impossible aujourd'hui de documenter formellement l'éradication du virus, même dans le cas où cet évènement semble le plus probable, comme pour le patient de Berlin [38]. Dans tous les cas, l'éradication complète du virus apparaît comme une tâche difficilement réalisable sans avoir recours à des interventions systémiques agressives. Dans ce contexte, il est important de définir les bénéfices et les risques potentiels de ces interventions en étroite collaboration avec les PVVIH.

L'exemple de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Les résultats les plus spectaculaires dans le contexte de la guérison du VIH ont été obtenus à ce jour avec la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Cette procédure à haut risque (taux de mortalité de 40 % à 60 %) n'est pratiquée que chez des patients atteints de cancers hématologiques. Elle est associée à une réduction considérable du réservoir VIH, menant souvent à l'indétectabilité des marqueurs virologiques dans le sang et les tissus « analysables » [39].
Cette diminution drastique du nombre de cellules infectées semble être la conséquence de la combinaison des interventions d'ablation immunitaire, pour préparer le patient à la transplantation, et des réactions du greffon contre l'hôte qui se produisent après la transplantation.
Cependant, même cette procédure agressive n'élimine pas toutes les cellules infectées. Un rebond viral a été observé chez des individus infectés par le VIH qui ont reçu une allotransplantation de cellules souches quand des barrières supplémentaires pour contrer le virus n'étaient pas présentes. Dans les cas des patients de Berlin, Londres ou Düsseldorf, cette barrière est constituée par les cellules des donneurs qui portaient une mutation empêchant l'expression de la molécule CCR5, les rendant ainsi résistantes à l'infection par les souches R5 du VIH. Cette barrière a cependant été insuffisante dans le cas du patient d'Essen, qui portait des variants du VIH utilisant le co-récepteur CXCR4 à la place du CCR5 pour pénétrer dans les cellules [36].
Les stratégies de guérison visent alors deux buts complémentaires pour atteindre la rémission : (1) réduire le nombre de cellules infectées ; (2) renforcer les barrières de l'hôte contre l'infection.

Stratégies ciblant la cellule infectée

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques passe essentiellement par la destruction du système immunitaire du patient et son remplacement

par des cellules d'un donneur différent. Cette intervention peut provoquer des périodes d'immunodéficience prolongées qui augmentent le risque d'infection par de multiples microorganismes. Certains efforts sont donc consacrés à identifier des marqueurs de surface caractéristiques des cellules infectées persistantes sous traitement ARV, dans le but de cibler et détruire préférentiellement ces cellules.

Si une empreinte spécifique de l'infection d'une cellule par le VIH n'a pas encore été identifiée, l'expression de plusieurs marqueurs, tels que les points de contrôle immunitaire (comme PD-1, LAG-3, TIGIT) (*voir ci-dessus*) [21] à la surface de la cellule, a permis d'identifier des populations cellulaires qui portent plus fréquemment le virus. Une autre alternative est l'identification de fonctions cellulaires clés qui sont indispensables au virus pour pouvoir compléter son cycle d'infection. L'inhibition de ces activités pourrait bloquer le virus et/ou sélectivement éliminer les cellules infectées et infectables par le VIH [24]. Le défi, similaire à celui auquel font face les thérapies anti-cancer, est de cibler ces quelques marqueurs ou fonctions cellulaires pour éliminer seulement une partie des cellules sans causer des effets délétères importants dans l'organisme. Pour augmenter la spécificité du ciblage cellulaire, une des stratégies les plus largement explorées ces dernières années a été d'essayer de réactiver le virus dormant dans les cellules infectées pour qu'elles expriment des protéines virales, et faciliter leur reconnaissance par le système immunitaire ou par des agents cytotoxiques (*shock and kill*) [40]. Jusqu'à présent, certaines molécules anti-latence ont permis d'augmenter les quantités d'ARN et de protéines virales chez des patients sous traitement ARV, mais sans altérer la fréquence des cellules infectées. Une stratégie encore plus ambitieuse est de préserver la cellule infectée mais d'en déloger le virus intégré, grâce à des ciseaux moléculaires qui reconnaissent spécifiquement des séquences virales pour les retirer du génome de la cellule [41]. Ici, la question posée est la puissance et la spécificité de l'approche, qui pourrait provoquer des altérations du génome de la cellule si les séquences altérées ne sont pas celles du virus.

Stratégies renforçant les barrières de l'hôte

Barrières intrinsèques

Plusieurs efforts visent à déterminer si l'édition génique pourrait également servir à rendre les cellules immunitaires résistantes au VIH. Sur la base des nombreuses observations montrant comment différentes mutations dans la molécule CCR5 empêchent l'entrée de certaines souches (dites CCR5-tropiques) du VIH, et la démonstration pratique des patients de Berlin et Boston, certaines approches visent à introduire des mutations directement dans les molécules CCR5 des cellules souches hématopoïétiques qui, une fois transformées, sont ensuite ré-infusées au patient. Les premiers résultats sont prometteurs, mais la fréquence de cellules modifiées trouvées dans le sang reste minoritaire par rapport aux cellules qui portent le gène sauvage [42]. Des questions ont été récemment soulevées concernant l'innocuité des mutations CCR5, indépendamment de l'infection par le VIH [43], et l'entrée de certaines souches est indépendante de ce récepteur. Certaines équipes tentent actuellement, comme alternative, d'introduire dans le génome des cellules le code de molécules inhibant directement la multiplication du VIH. L'efficacité de telles approches reste à démontrer.

En opposition à la stratégie *shock and kill* qui vise à « réveiller » le virus latent pour permettre l'élimination des cellules infectées persistantes, la stratégie dite « *block and lock* » cherche, quant à elle, à renforcer les mécanismes de latence pour induire une

suppression durable de l'expression de gènes viraux. La première molécule de ce type qui a été testée, un inhibiteur spécifique de la protéine virale Tat, nécessaire pour la transcription des gènes du VIH, induit un état de latence profonde qui rend difficile la réactivation virale et est capable de retarder et diminuer le rebond viral après interruption du traitement ARV dans un modèle de souris humanisées [44]. Une des questions-clés concernant cette approche est la pérennité de l'état de latence profonde une fois que les molécules inductrices ne sont plus présentes dans l'organisme.

Barrières immunitaires

Comme en témoignent les cas des contrôleurs naturels ou après arrêt du traitement, le renforcement des réponses immunitaires semble être un élément décisif pour réussir la rémission de l'infection par le VIH, particulièrement face à un nombre indéterminé de cellules infectées. L'immunité développée contre le VIH, même si elle est forte et précoce, est relativement inefficace et ne parvient pas à contrôler le virus, sauf dans les rares cas que l'on vient de mentionner. La solution semble donc passer par la reprogrammation des réponses immunitaires anti-VIH ou la redirection d'autres cellules immunitaires non-spécifiques du VIH pour qu'elles reconnaissent les cellules infectées par le virus.
Les recherches sur ce sujet s'inspirent là aussi des travaux dans le domaine du cancer. Ainsi, des études sont en cours pour évaluer si des anticorps qui bloquent l'activité des molécules inhibitrices du contrôle immunitaire sont capables de renverser l'état d'épuisement fonctionnel qui se développe dans les cellules T anti-VIH [45]. Ce type de stratégies appelées « *anti immune check point* » a conduit à des résultats spectaculaires dans le traitement de certains cancers en favorisant l'élimination de cellules tumorales par les réponses immunitaires des patients. Dans le contexte du VIH, l'effet pourrait être doublement intéressant, car le blocage de l'action des points de contrôle immunitaire pourrait en même temps aider à lever des mécanismes de latence virale induits par ces molécules (voir ci-dessus) et favoriser ainsi la reconnaissance des cellules infectées par un système immunitaire dont la capacité à éliminer les cellules infectées serait en même temps revigorée.
D'autres stratégies innovantes inspirées du domaine du cancer tentent de rediriger des cellules T fonctionnelles polyclonales (non spécifiques du VIH) afin qu'elles tuent les cellules infectées. Parmi celles-ci on peut citer l'utilisation (1) de molécules de reciblage à double affinité (DART) [46], composées par un domaine qui reconnaît des antigènes VIH à la surface de la cellule et d'un autre domaine qui donne un signal d'activation aux cellules T effectrices ; (2) de cellules T modifiées pour exprimer des récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) capables de reconnaître les cellules infectées [47] ; ou (3) le transfert de cellules spécifiques du VIH développées *ex vivo* à partir de cellules de donneurs non infectés et génétiquement compatibles avec le patient porteur du VIH [48].
Certaines cytokines, telles que l'IL-15 ou l'IL-21 qui régulent la prolifération, la fonction et la distribution des cellules T, B et NK dans l'organisme, sont actuellement évaluées dans des modèles macaques d'infection par le SIV pour leur potentiel immunothérapeutique dans le contexte de l'infection par le VIH [49]. Ainsi, des agonistes de l'IL-15 semblent induire l'expansion de cellules cytotoxiques dans les ganglions et réduire le nombre de cellules infectées. D'autre part, l'IL-21 semble préserver les cellules Th17, favorisant la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale, diminuant l'activation immunitaire et la quantité de cellules productrices du VIH.
Une des immunothérapies les plus prometteuses actuellement consiste en l'infusion d'anticorps neutralisants de large spectre (capables de reconnaître un nombre très élevé

de souches VIH). Ces anticorps, au-delà de leur capacité directe à bloquer l'entrée du virus dans la cellule, pourraient être impliqués dans des activités supplémentaires qui ont un intérêt tout particulier dans les stratégies de rémission [50]. Par exemple, ils pourraient favoriser l'élimination des cellules infectées à travers la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, où les anticorps se lient aux cellules infectées par leur région variable et activent les cellules cytotoxiques, telles les NK, par l'interaction de leur région Fc avec les récepteurs exprimés par ces cellules. De plus, ces anticorps semblent stimuler, probablement grâce à l'établissement de complexes immuns anticorps/antigène de grande affinité, le développement des réponses immunitaires autologues, qui persistent même une fois les anticorps infusés éliminés de l'organisme.
Un tel effet « vaccinal » est recherché par les différents candidats vaccins dits « thérapeutiques » [51]. Les nouveaux candidats cherchent par exemple à cibler directement les cellules présentatrices d'antigène pour induire des réponses immunitaires plus efficaces ; ou ils incluent un large spectre d'immunogènes, pour essayer de développer des réponses amples, capables de reconnaître les formes virales qui essaieraient d'échapper à la pression du système immunitaire. Une piste prometteuse vient d'un candidat vaccin basé sur un vecteur CMV de macaques rhésus, qui induit chez les macaques des réponses T non conventionnelles favorisant l'élimination du SIV chez plus de la moitié des animaux vaccinés [52]. Dans tous les cas, la recherche sur rémission/guérison reste étroitement liée à la recherche d'un vaccin thérapeutique efficace.

Le traitement précoce, point de départ idéal pour les stratégies de guérison ?

Les avantages d'un démarrage rapide du traitement ARV ont été largement démontrés [53]. Premièrement, le traitement précoce permet de réduire fortement le risque de transmission du virus, qui est accru pendant les premières phases de l'infection. Ensuite, le traitement en primo-infection limite l'établissement des réservoirs viraux. Un plus faible nombre de cellules infectées et une moindre diversité de séquences virales sont présents chez les patients traités tôt par rapport à ceux qui commencent le traitement pendant la phase chronique de l'infection. Enfin, le traitement précoce permet de mieux préserver les organes lymphoïdes et les cellules responsables des réponses immunitaires innées et adaptatives. D'ailleurs, plusieurs estimations suggèrent qu'environ 5 % des patients ayant reçu un traitement dès la primo-infection seraient capables de contrôler le virus après interruption du traitement.
Il est possible qu'une fenêtre optimale pour commencer le traitement existe, ce qui pourrait favoriser davantage le contrôle après arrêt du traitement. Le traitement dans les tous premiers jours qui suivent l'infection a un impact important sur le réservoir, mais a pour contrepartie négative d'empêcher l'amorçage des réponses immunitaires contre le VIH. Ces réponses semblent indispensables pour le contrôle de l'infection, comme en témoigne l'existence de marqueurs génétiques associés à la réponse innée qui semblent favoriser l'état de rémission. Dans tous les cas, même si les bénéfices du traitement précoce varient probablement en fonction du temps d'initiation, des souches virales, des fonds génétiques ou du genre des patients, les premiers résultats cliniques indiquent que les stratégies de rémission pourraient être plus efficaces lorsqu'elles sont combinées avec un traitement initié dans les premières semaines qui suivent l'infection.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Finzi D, Hermankova M, Pierson T, *et al*. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997;278:1295-300.

[2] Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, *et al*. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.

[3] Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, *et al.* Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13193-7.

[4] Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, *et al.* Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003;9:727-8.

[5] Anton PA, Mitsuyasu RT, Deeks SG, *et al*. Multiple measures of HIV burden in blood and tissue are correlated with each other but not with clinical parameters in aviremic subjects. *AIDS* 2003;17:53-63.

[6] Chun TW, Nickle DC, Justement JS, *et al*. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008;197:714-20.

[7] Descours B, Lambert-Niclot S, Mory B, *et al*. Direct quantification of cell associated HIV-DNA in isolated rectal and blood memory CD4 T cells revealed their similar and low infection levels in long-term treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:255-9.

[8] Yukl SA, Gianella S, Sinclair E, *et al*. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;202:1553-61.

[9] Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, *et al*. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:9838-42.

[10] Banga R, Procopio FA, Noto A, *et al*. PD-1+ and follicular helper T cells are responsible for persistent HIV-1 transcription in treated aviremic individuals. *Nat Med* 2016;22:754-61.

[11] Costiniuk CT, Salahuddin S, Farnos O, *et al*. HIV persistence in mucosal CD4+ T-cells within the lungs of adults receiving long-term suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32:2279-89.

[12] Chomont N, El-Far M, Ancuta P, *et al.* HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009;15:893-900.

[13] Buzon MJ, Sun H, Li C, *et al*. HIV-1 persistence in CD4+ T cells with stem cell-like properties. *Nat Med* 2014;20:139-42.

[14] Jaafoura S, de Goer de Herve MG, Hernandez-Vargas EA, *et al*. Progressive contraction of the latent HIV reservoir around a core of less-differentiated CD4+ memory T Cells. *Nat Commun* 2014;5:5407.

[15] Hiener B, Horsburgh BA, Eden JS, *et al.* Identification of genetically intact HIV-1 proviruses in specific CD4+ T cells from effectively treated participants. *Cell Rep* 2017;21:813-22.

[16] Descours B, Avettand-Fenoel V, Blanc C, *et al*. Immune responses driven by protective human leukocyte antigen alleles from long-term nonprogressors are associated with low HIV reservoir in central memory CD4 T cells. *Clin Infect Dis* 2012;54:1495-503.

[17] Buzon MJ, Martin-Gayo E, Pereyra F, *et al*. Long-term antiretroviral treatment initiated at primary HIV-1 infection affects the size, composition, and decay kinetics of the reservoir of HIV-1-infected CD4 T cells. *J Virol* 2014;88:10056-65.

[18] Gosselin A, Wiche Salinas TR, Planas D, *et al.* HIV persists in CCR6+CD4+ T cells from colon and blood during antiretroviral therapy. *AIDS* 2017;31:35-48.

[19] Lee GQ, Orlova-Fink N, Einkauf K, *et al*. Clonal expansion of genome-intact HIV-1 in functionally polarized Th1 CD4+ T cells. *J Clin Invest* 2017;127:2689-96.

[20] Tran TA, de Goer de Herve MG, Hendel-Chavez H, *et al*. Resting regulatory CD4 T cells: A site of HIV persistence in patients on long-term effective antiretroviral therapy. *PLoS One* 2008;3:e3305.

[21] Fromentin R, Bakeman W, Lawani MB, *et al.* CD4+ T cells expressing PD-1, TIGIT and LAG-3 contribute to HIV persistence during ART. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005761.

[22] Descours B, Petitjean G, Lopez-Zaragoza JL, *et al*. CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses. *Nature* 2017;543:564-7.

[23] Perez L, Anderson J, Chipman J, *et al*. Conflicting evidence for HIV enrichment in CD32+ CD4 T cells. *Nature* 2018;561:E9-E16.

[24] Valle-Casuso JC, Angin M, Volant S, *et al*. Cellular metabolism is a major determinant of HIV-1 reservoir seeding in CD4+ T cells and offers an opportunity to tackle infection. *Cell Metab* 2019;29:611-26 e5.

[25] Jambo KC, Banda DH, Kankwatira AM, *et al*. Small alveolar macrophages are infected preferentially by HIV and exhibit impaired phagocytic function. *Mucosal Immunol* 2014;7:1116-26.

[26] Cribbs SK, Lennox J, Caliendo AM, *et al.* Healthy HIV-1-infected individuals on highly active antiretroviral therapy harbor HIV-1 in their alveolar macrophages. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31:64-70.

[27] Smith BA, Gartner S, Liu Y, *et al.* Persistence of infectious HIV on follicular dendritic cells. *J Immunol* 2001;166:690-6.

[28] Fletcher CV, Staskus K, Wietgrefe SW, *et al.* Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:2307-12.

[29] Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, *et al.* Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature* 2016;530:51-6.

[30] Kearney MF, Wiegand A, Shao W, *et al*. Ongoing HIV replication during ART reconsidered. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx173.

[31] Chun TW, Finzi D, Margolick J, *et al.* In vivo fate of HIV-1-infected T cells: Quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat Med* 1995;1:1284-90.

[32] Yukl SA, Kaiser P, Kim P, *et al*. HIV latency in isolated patienT CD4+ T cells may be due to blocks in HIV transcriptional elongation, completion, and splicing. *Sci Transl Med* 2018;10(430).

[33] Maldarelli F, Wu X, Su L, *et al*. HIV latency. Specific HIV integration sites are linked to clonal expansion and persistence of infected cells. *Science* 2014;345:179-83.

[34] Wagner TA, McLaughlin S, Garg K, *et al*. HIV latency. Proliferation of cells with HIV integrated into cancer genes contributes to persistent infection. *Science* 2014;345:570-3.

[35] Hutter G, Nowak D, Mossner M, *et al.* Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-8.

[36] Saez-Cirion A, Muller-Trutwin M. The Yellow Brick Road towards HIV eradication. *Trends Immunol* 2019;40:465-7.

[37] Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003211.

[38] Yukl SA, Boritz E, Busch M, *et al.* Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: A study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003347.

[39] Salgado M, Kwon M, Galvez C, *et al.* Mechanisms that contribute to a profound reduction of the HIV-1 reservoir after allogeneic stem cell transplant. *Ann Intern Med* 2018;169:674-83.

[40] Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature* 2012;487:439-40.

[41] Dash PK, Kaminski R, Bella R, *et al*. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun* 2019;10:2753.

[42] Tebas P, Stein D, Tang WW, *et al.* Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014;370:901-10.

[43] Wei X, Nielsen R. CCR5-Δ32 is deleterious in the homozygous state in humans. Nature Med 2019;25(6):909-10.

[44] Kessing CF, Nixon CC, Li C, *et al*. In vivo suppression of HIV rebound by didehydro-cortistatin A, a "block-and-lock" strategy for HIV-1 treatment. *Cell Rep* 2017;21:600-11.

[45] Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat Rev Immunol* 2018;18:91-104.

[46] Sung JA, Pickeral J, Liu L, *et al.* Dual-Affinity Re-Targeting proteins direct T cell-mediated cytolysis of latently HIV-infected cells. *J Clin Invest* 2015;125:4077-90.

[47] Leibman RS, Riley JL. Engineering T cells to functionally cure HIV-1 infection. *Mol Ther* 2015;23:1149-59.

[48] Patel S, Lam S, Cruz CR, *et al.* Functionally active HIV-specific T cells that target Gag and Nef can be expanded from virus-naive donors and target a range of viral epitopes: implications for a cure strategy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:536-41.

[49] Hoang TN, Paiardini M. Role of cytokine agonists and immune checkpoint inhibitors toward HIV remission. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14:121-8.

[50] Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC. Broadly neutralizing anti-HIV-1 monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Med* 2019;25:547-53.

[51] Stephenson KE. Therapeutic vaccination for HIV: Hopes and challenges. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:408-15.

[52] Fruh K, Picker L. CD8+ T cell programming by cytomegalovirus vectors: Applications in prophylactic and therapeutic vaccination. *Curr Opin Immunol* 2017;47:52-6.

[53] Rasmussen TA, Sogaard OS. Clinical interventions in HIV cure research. *Adv Exp Med Biol* 2018;1075:285-318.

Manifestations cliniques de l'infection VIH et du sida

Coordination : Olivier Bouchaud, Matthias Cavassini

La primo-infection

Christine Rouzioux, Antoine Chéret

Introduction

La primo-infection correspond à l'ensemble des phénomènes cliniques et biologiques qui suivent la contamination. La prise en charge des primo-infections à VIH-1 constitue un enjeu important pour la réduction de l'épidémie. L'ONUSIDA estime, dans son rapport épidémiologique de 2018, que 36,9 millions [31,1 millions-43,9 millions] de personnes vivaient avec le VIH en 2017 dans le monde. Le nombre de nouvelles contaminations, qui a diminué de 16 % depuis 2010, reste cependant élevé, estimé à 1,8 million (1,4 million-2,4 millions) en 2017 [1]. En France, le nombre de nouvelles contaminations à VIH-1 en 2017 est préoccupant car il reste stable par rapport aux années précédentes. L'incidence ne diminue donc pas, malgré l'accès à la prophylaxie pré-exposition (PrEP), malgré les recommandations de traitement pour tout sujet séropositif pour le VIH et malgré des traitements antirétroviraux (ARV) largement accessibles. Les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les trois-quarts originaires d'Afrique subsaharienne et qui ont acquis l'infection en France) sont les deux groupes les plus exposés et vers lesquels les campagnes d'information et de dépistage devraient être ciblées [2].
À la différence du VIH-1, le nombre d'infections à VIH-2 reste très faible et les primo-infections dues à ce virus sont exceptionnelles en France. Le risque de transmission de VIH-1 étant 26 fois plus élevé en phase de primo-infection qu'en phase chronique, un des défis actuels est d'améliorer l'accès au dépistage, y compris chez des patients asymptomatiques qui peuvent être en phase très phase précoce, de façon à débuter les traitements ARV au plus vite, pour un bénéfice tant individuel que collectif [3].

Un moment très spécifique de l'infection

Après la contamination, le virus atteint rapidement les ganglions proximaux de la porte d'entrée et envahit progressivement tout l'organisme. Cette infection se généralise en quelques jours et s'étend à tous les tissus lymphoïdes, les ganglions, les tissus digestifs, le cerveau, la rate, le poumon, le foie et les reins. Dès la primo-infection survient une infection généralisée, constituée de cellules infectées contenant un provirus intégré dans le génome de la cellule. À ce stade, ce sont essentiellement des lymphocytes CD4 activés qui produisent de grandes quantités de virus, à l'origine de nouvelles infections cellulaires. Le phénomène est largement entretenu par un haut niveau d'inflammation. L'infection latente s'installe de façon progressive dans tout l'organisme, *via* les lymphocytes CD4 mais aussi les monocytes/macrophages, les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes et les astrocytes. La constitution de ce réservoir de cellules infectées productives est l'un des facteurs à l'origine de la réplication persistante et de la destruction progressive des lymphocytes CD4. De plus, l'invasion et la réplication virale

en primo-infection donnent lieu à une hyperactivation immunitaire et une hyperplasie folliculaire rapidement délétères à terme pour le répertoire T lymphocytaire [4].
Au total, la primo-infection est un véritable big bang immuno-virologique, où réservoir viral et l'activation immunitaire sont interdépendants dans une boucle physiopathologique à l'origine d'une réplication virale continue. Celle-ci affecte progressivement les défenses immunitaires et favorise la persistance du réservoir latent intégré, qui constitue l'obstacle majeur à l'éradication du VIH [4]. Ainsi, il s'établit dès la primo-infection un cercle vicieux particulièrement marqué à ce stade, où la persistance virale cause de l'inflammation, laquelle contribue à entretenir la réplication et la persistance virale. Le niveau global de réservoir, mesuré dans le sang périphérique par la quantification d'ADN-VIH (estimation de la fréquence de cellules infectées) est le plus élevé en primo-infection ; il s'établit progressivement et est prédictif du risque de progression de l'infection [5].

Diagnostic

Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de l'infection aiguë par le VIH est difficile car les symptômes sont transitoires, sans spécificité et protéiformes, voire absents. Les principaux signes clinico-biologiques et leur fréquence, rapportés chez des sujets consultant et symptomatiques, sont résumés dans le *tableau 1* [6]. Ils sont les conséquences de l'activation immunitaire liée à une véritable « tempête » de cytokines pro-inflammatoires. Les signes cliniques apparaissent le plus souvent dans les 10 à 15 jours et peuvent durer jusqu'à 10 semaines après la contamination, en l'absence de traitement ARV. Ils s'apparentent le plus souvent à un syndrome pseudo-grippal : la fièvre est présente dans 90 % des cas et les symptômes les plus fréquemment associés sont la dysphagie, les myalgies, les céphalées, l'asthénie avec amaigrissement. Dans la cohorte ANRS-Primo, sur 2723 patients enrôlés depuis 1996 dont 1922 présentant une primo-infection symptomatique, des manifestations neurologiques sont rapportées dans 27 % des cas, avec en premier plan des céphalées (22 %, n = 527), plus rarement une méningo-encéphalite aiguë (0,3 %, n = 6), une méningite lymphocytaires isolée (1,7 %, n = 33), une atteinte de type mononévrite (0,4 %, n = 7) ou d'autres symptômes divers (3,7 %, n = 71). La sévérité des symptômes, particulièrement neurologiques, est associée à un risque élevé de progression vers un déficit immunitaire [7].
Les diagnostics différentiels à évoquer sont les autres causes de syndromes mononucléosiques et pseudo-grippaux, avec en premier lieu la mononucléose infectieuse liée à EBV, la primo-infection à CMV, la toxoplasmose, la grippe, les hépatites virales B et C, la syphilis, les infections à streptocoques et les arboviroses en cas de séjour en zone d'endémie.
Il faut souligner que de nombreuses primo-infections sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques : plusieurs études ont récemment rapporté que près de 70 % de personnes ne présentaient pas de symptôme lors de la primo-infection à VIH-1 [8]. Cette donnée est importante à prendre en compte, pour ne pas limiter le dépistage aux seules personnes symptomatiques.

Tableau 1 Fréquence des anomalies cliniques et biologiques chez les patients symptomatiques au moment de la primo-infection

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre	> 90
Amaigrissement	19-50
Pharyngite	40-77
Éruption maculopapuleuse	55-73
Ulcérations buccales et/ou génitales	30-40
Polyadénopathie	57
Myalgie, arthralgies	30-60
Troubles digestifs : diarrhée, nausées	33
Céphalées	29-55
Autres signes neurologiques	13
Thrombopénie (< 150 000 plaquettes)	74
Neutropénie ; anémie	35 ; 26
Lymphopénie (< 1 000)	30
Cytolyse hépatique	23-46

Diagnostic virologique

Devant tout syndrome viral aigu, il faut penser au diagnostic d'infection par le VIH. De même, toute exposition récente à un risque d'infection à VIH (en particulier chez des patients pauci-symptomatiques, asymptomatiques ou présentant une infection sexuellement transmissible) doit amener le clinicien à proposer en urgence un test sérologique VIH combiné Agp24/Ac (tests ELISA dits de 4e génération, permettant détection des anticorps anti-VIH et de l'antigène p24). De telles circonstances diagnostiques justifient de prescrire la recherche d'ARN-VIH plasmatique (ou charge virale VIH), même si le résultat du test ELISA est négatif ou douteux [9].

Les cinétiques d'apparition des anticorps et de l'antigène p24 couplées à celle de l'ARN-VIH (et/ou de l'ADN-VIH comme chez le nouveau-né) (*figure 1*) ont permis de définir différents stades diagnostiques de la primo-infection selon la classification « Fiebig » [10]. Les tests sérologiques combinés peuvent être positifs dès 15 jours après la contamination, grâce à la détection de l'antigène p24, alors même que le Western blot VIH peut être négatif ou incomplet. Cependant, l'absence d'infection ne peut être affirmée qu'avec un test négatif au-delà de 6 semaines après la prise de risque d'exposition au VIH.

L'**infection aiguë** peut être définie par la présence d'un test ELISA VIH-1 négatif ou faiblement positif (3e ou 4e génération), avec Western blot VIH-1 négatif ou incomplet (⩽ 1 anticorps anti-VIH) et une charge virale ARN-VIH positive et/ou antigène p24 positif (stades Fiebig I, II, II).

Une **infection récente** peut être définie par un test ELISA VIH-1 positif avec Western blot VIH-1 incomplet (⩾ 2 et < 5 anticorps anti-VIH avec présence de l'anticorps anti-p24,

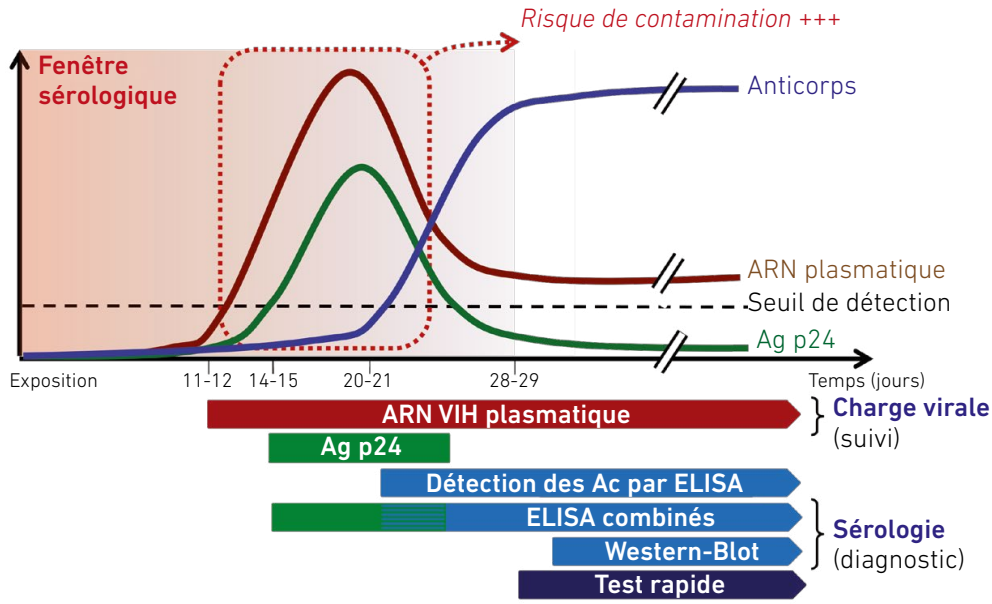
associé à l'anticorps anti-gp160 ou anti-gp120 ou anti-gp41) et à une charge virale ARN-VIH positive (stades Fiebig IV, V). L'existence d'une fenêtre sérologique dans les 15 jours suivant la contamination justifie donc, en cas de suspicion clinique, la prescription sans délai d'un test de charge virale [7].

Pour confirmer une primo-infection, un deuxième test virologique (sérologie VIH et/ou ARN-VIH et Western blot VIH-1, si non réalisés sur le premier échantillon), doit être effectué dans les plus brefs délais.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et les autotests de dépistage de l'infection par le VIH (ADVIH) sont particulièrement intéressants du fait de leur facilité d'utilisation et de l'obtention rapide des résultats. « L'autotesting » pluriannuel est recommandé pour les personnes à haut risque d'exposition au VIH. Les TROD et les ADVIH permettant uniquement la détection des anticorps anti-VIH, un résultat peut être négatif en tout début d'infection et s'il y a eu une prise de risque datant de moins de trois mois : dans ce contexte, il est nécessaire de prescrire un test ELISA, voire un ARN-VIH.

Le bilan virologique initial (incluant ELISA, Western blot et ARN-VIH) peut être réalisé dès le premier prélèvement en cas de forte suspicion clinique, pour permettre une prise en charge immédiate et multidisciplinaire (clinique, virologique et psychologique) et initier au plus vite un traitement ARV. Les tableaux cliniques sont sujets à des différences individuelles et l'intensité des symptômes est corrélée à la charge virale ARN-VIH. En cas de confirmation de séropositivité, il est nécessaire de prescrire un génotype de résistance aux ARV et la détermination du sous-type viral ; ceci ne doit cependant pas retarder la mise sous traitement [9]. Enfin, il est important de proposer aux partenaires une sérologie VIH, voire un dépistage des IST.

Figure 1 Cinétique des marqueurs viraux en histoire naturelle de la primo-infection VIH-1



D'après B. Visseaux.

Bilan biologique

Les principales anomalies biologiques rencontrées au cours de la primo-infection à VIH sont essentiellement hématologiques (thrombopénie, neutropénie, syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce) et sont souvent associées à un tableau de cytolyse hépatique aiguë anictérique (transaminases de 2 à 10 fois la normale). Le bilan biologique, complétant le bilan virologique, doit comprendre systématiquement une numération/formule, un compte des CD4 et du rapport CD4/CD8, et un bilan biochimique explorant les fonctions hépatique et rénale. De plus, il est impératif de rechercher d'autres infections sexuellement transmissibles très souvent concomitantes (notamment syphilis, gonocoques, chlamydiae, VHB et VHC).

La consultation d'annonce d'une infection par le VIH

Cette consultation est d'autant plus importante que l'instauration du traitement doit se faire au plus vite. Un accompagnement du patient est nécessaire, comprenant un temps d'explication sur les objectifs de santé à atteindre et les avantages du traitement ARV qui rend la charge virale indétectable, bloque la progression de l'infection vers le sida et bloque la transmission virale. Il faut d'emblée informer de la nécessité que ce traitement soit pris à vie. Cet accompagnement en début de traitement conditionnera l'adhésion au projet thérapeutique, tant en matière d'observance que de régularité du suivi au long cours.
Il est fondamental de faciliter un accès rapide aux soins pour les personnes présentant une primo-infection. Dans les services spécialisés, les consultations sans rendez-vous sont un dispositif à favoriser. Un soutien psychologique doit être proposé après l'annonce, ainsi qu'un accompagnement pour la prévention du risque de transmission sexuelle du VIH, particulièrement élevé à ce stade, tant que le traitement n'est pas instauré puis tant que la charge virale n'est pas contrôlée. De même, la proposition de PrEP au partenaire doit être considérée à ce stade.

Pourquoi prescrire un traitement antirétroviral immédiat et précoce ?

Dans les semaines qui suivent la primo-infection non traitée les signes cliniques disparaissent, et le retour à un état clinique normal a longtemps justifié de ne pas initier de traitement, ce d'autant qu'il induisait des effets indésirables. On sait désormais que différer le traitement est associé à une épargne thérapeutique de courte durée, avec une baisse rapide et délétère des T CD4 [11,12]. Les résultats d'essais menés en primo-infection ont apporté de nombreux arguments immuno-virologiques montrant qu'un traitement devait être démarré sans délai, avec un impact d'autant plus bénéfique qu'il est instauré le plus vite possible après la contamination [13].

Arguments en faveur d'un traitement le plus précoce possible

Avant tout, chez un sujet très symptomatique, le traitement par ARV permet de réduire rapidement les symptômes. Le blocage de la réplication virale par les ARV est particulièrement efficace à ce stade : ils empêchent l'extension de l'infection à de nouvelles cellules et bloquent la production de protéines virales. Cela réduit considérablement

l'activation et l'inflammation, en bloquant le cercle vicieux responsable de la destruction des CD4 et de l'atteinte du système immunitaire. Enfin, les ARV protègent l'immunité innée, sans doute importante à ce stade où les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH ne sont pas encore développées [14,15].

Les traitements par ARV en primo-infection ont un impact important sur l'établissement des réservoirs viraux, et ce aussi bien quantitativement que qualitativement. Ils provoquent une décroissance des cellules réservoirs plus rapide en primo-infection qu'en phase chronique. Ceci est sans doute lié à l'élimination rapide de lymphocytes CD4 infectés activés, en particulier les sous-populations lymphocytaires les plus différenciées (TTM : transitionnels mémoires et TEM : effectrices mémoires). De plus, le traitement précoce protège les populations de lymphocytes CD4 centrale-mémoire (TCM) et de lymphocytes CD4 naïfs (TN) ; ceci est d'autant plus important que ces lymphocytes sont les pierres angulaires de la réponse immunitaire adaptative [16]. Le traitement initié précocement protège de l'infection les TCM et les TN [17] ; il limite la constitution du réservoir dans tout l'organisme, en particulier au niveau digestif, en permettant de préserver l'intégrité de la barrière digestive et en empêchant son altération, responsable de translocation bactérienne. Une étude récente montre qu'en primo-infection, il y a peu de formes provirales intégrées stables, mais plus souvent des formes génomiques circulaires 1LTR et 2LTR labiles, contrairement au stade chronique où les formes provirales stables sont majoritaires et présentes essentiellement dans les lymphocytes TCM, à longue durée de vie et forte capacité prolifératives. Les traitements actuels ne peuvent en aucun cas éliminer ces formes provirales [18].

De plus, l'instauration rapide du traitement permet de limiter la diversification génétique des virus dans tout l'organisme, avec un impact probable sur les réponses immunitaires par la limitation des variations épitopiques, délétères pour les réponses anti-VIH spécifiques [14]. Enfin, le traitement précoce permet une préservation des fonctions T-helper des T CD4 et T CD8 spécifiques, semblables à celles observées chez les VIH contrôleurs, ainsi qu'une bonne reconstitution immunitaire avec un ratio CD4/CD8 > 1 [15].

Les modalités du traitement antirétroviral

Les progrès thérapeutiques réalisés sont majeurs et les nouvelles molécules ont non seulement une forte puissance virologique, mais aussi un profil de tolérance amélioré. Le choix de médicaments qui présentent une bonne tolérance immédiate est un atout pour l'acceptabilité du traitement et l'observance thérapeutique [9].

Le choix des médicaments

Le traitement devra comporter une combinaison de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), prioritairement le ténofovir, adapté à la fonction rénale, associé à un inhibiteur de protéase (IP) boosté par le ritonavir, en privilégiant le darunavir/r, ou un inhibiteur d'intégrase (INI) à barrière génétique élevée comme le dolutégravir ou le bictégravir. L'essai OPTIPRIM n'a montré aucun bénéfice à intensifier la thérapeutique, et une trithérapie par ténofovir/emtricitabine + darunavir/r en une prise par jour avait un excellent impact immuno-virologique périphérique ainsi que sur le réservoir, alors que la pentathérapie avec ajout de raltégravir et maraviroc ne présentait pas de valeur ajoutée [19].

La question des résistances aux traitements

L'instauration d'un traitement immédiat nécessite de prendre en compte le résultat du génotypage viral ou la prise antérieure d'une PrEP. Des résultats récemment obtenus au sein de la cohorte PRIMO-ANRS ont montré qu'en France, la proportion de virus transmis et résistants à au moins un ARV reste globalement stable, de l'ordre de 10 %. La prévalence des résistances aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) est la plus élevée, à plus de 10,2 %. De plus, la fréquence de mutations aux INI a augmenté, atteignant 5,3 % en 2016. L'intérêt d'une stratégie IP ou INI seconde génération est de s'affranchir de la primo-résistance. Quoiqu'il en soit, le traitement ARV doit être réajusté en cas de résistance aux molécules prescrites.

Les cas d'échec d'une PrEP

Ils sont exceptionnels et la conduite thérapeutique sera la même, avec adaptation si nécessaire du traitement au résultat du génotype de résistance.

Le traitement chez des femmes enceintes présentant une primo-infection VIH

Le traitement privilégiera l'association darunavir/r (600 mg deux fois par jour). En cas d'intolérance, le raltégravir peut être prescrit ; le dolutégravir n'est pas recommandé du fait de cas de malformations fœtales rapportés chez des enfants exposés *in utero*. Si la primo-infection est diagnostiquée au troisième trimestre de la grossesse, le traitement devra être intensifié avec du raltégravir et/ou de l'enfuvirtide, afin d'obtenir rapidement une charge virale indétectable avant l'accouchement [9].

En cas de symptômes neurologiques

L'existence de troubles neurologiques centraux requiert la réalisation d'une ponction lombaire avec une quantification de l'ARN-VIH, habituellement élevée à des niveaux anormalement similaires dans le plasma et le LCR, et la réalisation d'un génotypage de résistance aux ARV. Les ARV proposés pour le traitement de la primo-infection (cf. *ci-dessus*) présentent un bon niveau de pénétration dans le système nerveux central (SNC) et devront être débutés sans délai pour permettre un amendement des symptômes en quelques semaines. Le traitement sera adapté au génotype de la souche circulante dans le SNC. Un contrôle de la charge virale dans le LCR sera réalisé quelques semaines après l'initiation du traitement, avec réalisation d'un génotype de résistance en cas de diminution insuffisante de la charge virale VIH dans le LCR.

En cas de cytolyse marquée

Une co-infection à CMV, une syphilis, une hépatite virale A, E, B ou C doivent alors être recherchées, avec en particulier la réalisation d'une PCR VHC. La possible clairance spontanée du VHC dans les 12 à 24 semaines après l'infection est un argument pour différer le traitement anti-VHC à trois mois du diagnostic et pour prioriser le traitement de la primo-infection VIH. En cas d'hépatite cytolytique majeure, la toxicité élevée des IP fait préférer l'utilisation du raltégravir, du fait de sa bonne tolérance en cas d'hépatopathie chronique. Enfin, l'instauration d'un traitement anti-VHC en phase aiguë peut être discutée en réunion pluridisciplinaire [9].

Impact des traitements antirétroviraux

Impact virologique et immunologique

L'objectif du traitement est de bloquer rapidement la réplication virale et d'obtenir un ARN-VIH indétectable dans les 6 mois (< 50 copies/ml). Le contrôle virologique est associé à une bonne reconstitution immunitaire, avec une remontée significative du taux de CD4 et du rapport CD4/CD8.

Impact du traitement sur les symptômes cliniques

Le traitement précoce permet de réduire l'intensité et la durée des symptômes. Son bénéfice peut se faire sentir en quelques jours : une asthénie résiduelle d'intensité variable est d'autant plus marquée que la primo-infection était très symptomatique. Les traitements actuels recommandés sont bien tolérés, y compris lorsqu'ils sont initiés en primo-infection. De plus, traiter en primo-infection a un effet neuro-protecteur en limitant les processus immunologiques délétères pour le SNC. Le traitement précoce est une réelle opportunité pour protéger du développement progressif d'un déficit immunitaire et bloquer le risque d'évolution vers le stade sida. Il permet de réduire la morbidité et la mortalité chez ces patients et de préserver leur qualité de vie à long terme [6].

Impact du traitement sur le risque de transmission

L'impact majeur du traitement sur la charge virale génitale, réduisant considérablement le risque de transmission sexuelle, a renforcé le concept de *Treatment as Prevention* (TasP). Plusieurs études réalisées dans des pays occidentaux suggèrent que les patients nouvellement infectés sont une source importante de contaminations, à l'origine d'épidémies dans des groupes à risque. La question du TasP est donc particulièrement importante lors de la primo-infection, où les niveaux de charge virale plasmatique et génitale sont élevés alors que le diagnostic n'est pas toujours établi puisque de nombreuses primo-infections sont asymptomatiques.

Sur le long terme

Il est recommandé d'expliquer aux patients l'importance d'une observance thérapeutique stricte au long cours pour conserver le bénéfice du traitement précoce, et qu'il est essentiel de maintenir des rapports sexuels protégés tant que la charge virale n'est pas contrôlée. Il faut aussi les informer du fait que les interruptions de traitement sont délétères, aboutissant le plus souvent à un rebond virologique et induisant un risque majeur de transmission virale. Cependant, un contrôle viral partiel ou total à plus ou moins long terme peut être observé, d'autant que les patients ont été traités en primo-infection. Seuls les patients VISCONTI, ou *post-treatment controllers*, présentent un contrôle viral à long terme après arrêt d'un traitement initié en primo-infection (seulement 10 à 15 % des patients traités en primo-infection atteignent ce statut en rémission). Comme les *elite controllers* ils présentent un niveau de réservoir particulièrement bas [19]. Cependant, si avoir un niveau faible de réservoir est un élément indispensable pour viser la rémission, il est certain que d'autres facteurs prédictifs de contrôle après arrêt de traitement interviennent et restent à déterminer.

Enfin, il n'est pas recommandé actuellement d'envisager des allègements thérapeutiques, pour lesquels plusieurs études sont en cours.
Au total, traiter précocement et rapidement tout patient présentant une primo-infection VIH afin de bloquer la dynamique viro-immunologique est une priorité, voire une urgence thérapeutique pour un bénéfice à court, moyen et long terme, tant sur le plan individuel que collectif [20].

Suivi médical post-traitement

L'objectif est d'obtenir une charge virale indétectable dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement, ou en moins de 12 mois si la charge virale initiale était très élevée [6]. Pour atteindre cet objectif il est nécessaire d'allier l'efficacité du traitement avec un coût acceptable, sa bonne tolérance et sa simplicité d'administration pour une bonne adhésion du patient, laquelle doit être renforcée par un soutien à l'observance ; une bonne adhésion du prescripteur à l'intérêt de l'initiation très précoce des traitements est également indispensable. Dans le contexte particulier du suivi du traitement de la primo-infection, il est recommandé de revoir les patients à J15, M1, M2, M3 et M6 pour un contrôle clinique et biologique, ainsi que de la tolérance aux traitements. Les bilans seront les mêmes que ceux effectués en phase chronique, en incluant un bilan hépatique et rénal.

Conclusion

La prise en charge des primo-infections à VIH constitue un enjeu de santé publique majeur dans l'objectif de la réduction de l'épidémie. Il est important de penser à prescrire un test diagnostique VIH dans au moins deux circonstances : devant un tableau clinique, certes volontiers aspécifique et protéiforme, mais aussi en l'absence de signes cliniques, car la fréquence des primo-infections asymptomatiques est élevée. Dans le contexte épidémique actuel, il faut renforcer les stratégies de dépistage, en particulier auprès des sujets exposés. De plus, il est nécessaire de faciliter un accès aux soins rapide pour les personnes présentant une primo-infection. Elles pourront alors bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire et d'un traitement le plus précoce possible.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS Data 2018. [Internet] http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018

[2] Santé publique France. Infections par le VIH et les IST bactériennes. Bilan épidémiologique 2017. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/sante-sexuelle/donnees/epidemiologie-des-infections-sexuellement-transmissibles

[3] Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, *et al.* HPTN 052 Study Team. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.

[4] Klatt NR, Chomont N, Douek D, *et al.* Immune activation and persistence: implications for curative approaches of HIV infection. *Immunol Rev* 2013;254:326-42.

[5] Avettand-Fenoel V, Hocqueloux L, Ghosn J, *et al.* Total HIV-1 DNA, a marker of viral reservoir dynamics with clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:859-80.

[6] Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, *et al.* Acute HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1943-54.

[7] Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, *et al.* RV 217 Study Team. Prospective study of acute HIV-1 infection in adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016;374:2120-30.

[8] Ganesan A, Chattopadhyay PK, Brodie TM, *et al*. Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Immunologic and virologic events in early HIV infection predict subsequent rate of progression. *J Infect Dis* 2010;201(2):272-84.

[9] Primo-infection à VIH. In: *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur P. Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.* Paris: La Documentation Française, 2016; 16 p. [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_primo-infection.pdf

[10] Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, *et al.* Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17:1871-9.

[11] Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, *et al.* Primo-SHM Study Group. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: The randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012;9:e1001196.

[12] SPARTAC Trial Investigators; Fidler S, Porter K, Ewings F, *et al.* Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013;368:207-17.

[13] Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, *et al.* AC32 (Coordinated Action on HIV Reservoirs) of the Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS*).* 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.

[14] Evering TH, Mehandru S, Racz P, *et al.* Absence of HIV-1 evolution in the gut-associated lymphoid tissue from patients on combination antiviral therapy initiated during primary infection. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002506.

[15] Le T, Wright EJ, Smith DM, *et al.* Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2013;368:218-30.

[16] Cheret A, Bacchus-Souffan C, Avettand-Fenoel V, *et al*. OPTIPRIM ANRS-147 Study Group. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2108-20.

[17] Tremeaux P, Lenfant T, Boufassa F, *et al.* ANRS-SEROCO and PRIMO cohorts. Increasing contribution of integrated forms to total HIV DNA in blood during HIV disease progression from primary infection. *EBioMedicine* 2019;41:455-64.

[18] Cheret A, Nembot G, Melard A, *et al.* OPTIPRIM ANRS Study Group. 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;15:387-96.

[19] Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al.* ANRS VISCONTI Study Group. 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.

[20] Robb ML, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:55-60.

Atteintes pulmonaires

Hugues Cordel, Olivier Bouchaud

Comme pour toutes les autres atteintes d'organe, l'évolution clinico-épidémiologique des atteintes pulmonaires au cours de l'infection VIH est marquée, depuis l'arrivée des trithérapies efficaces et le traitement universel de tous les patients infectés par le VIH, par la forte régression des affections opportunistes liées à un déficit immunitaire important (pneumopathie à CMV, mycobactérioses atypiques, maladie de Kaposi…) et une plus grande fréquence des atteintes moins spécifiques (pneumopathie à pneumocoques, tuberculose, cancer du poumon, BPCO) ou favorisées par un déficit immunitaire limité (pneumocystose). En outre, avant d'entamer la revue des pathologies opportunistes (*tableau 1*) ou qui ont des spécificités liées à l'infection par le VIH, il faut toujours garder à l'esprit que les patients infectés par le VIH peuvent contracter par n'importe quelles atteintes pulmonaires qui concernent la population générale.

Tableau 1 Atteintes pulmonaires de l'infection par le VIH

Infections opportunistes	
Bactériennes	Tuberculose Mycobactéries non tuberculeuses Pneumopathie à bactéries pyogènes
Mycosiques	Pneumocystose Cryptococcose Histoplasmose Aspergillose Coccidioïdomycose Pénicilliose ou talaromycose
Parasitaires	Toxoplasmose pulmonaire
Virales	Pneumopathie à cytomégalovirus (CMV) Autres pneumopathies virales
Atteintes non infectieuses	
Maladie de Kaposi Cancers bronchiques Bronchite chronique (BPCO) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) Hémopathies – Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens – Maladie de Castleman – Lymphome primitif des séreuses Pneumopathies interstitielles lymphoïdes Réactions paradoxales (IRIS) Sarcoïdose Exposition aux médicaments et aux drogues	

Atteintes infectieuses

Pneumocystose

C'est une consommation inhabituelle de traitement contre la pneumocystose pulmonaire (PCP) qui, en 1981, avait alerté les *Centers for Disease Control* (CDC) aux États-Unis et permis d'ouvrir la première page de l'histoire de l'infection par le VIH. Près de 40 ans après, la PCP reste la principale infection opportuniste inaugurale de sida en France (22 %) et en Europe (21 %) [1].

La PCP, qui serait responsable chaque année de 400 000 décès dans le monde (tous contextes confondus) [2], est due au champignon *Pneumocystis jirovecii*, anciennement dénommé *Pneumocystis carinii* et classé dans les parasites. En effet, on a longtemps pris *P. jirovecii* pour un protozoaire en raison de l'impossibilité de le cultiver, de l'absence d'ergostérol dans sa paroi, d'un cycle proche des protozoaires et de l'inefficacité des antifongiques azolés. Néanmoins, sa proximité moléculaire avec des *Saccharomyces* et la présence de bêta-D-glucane dans sa paroi le classe désormais dans le règne des champignons.

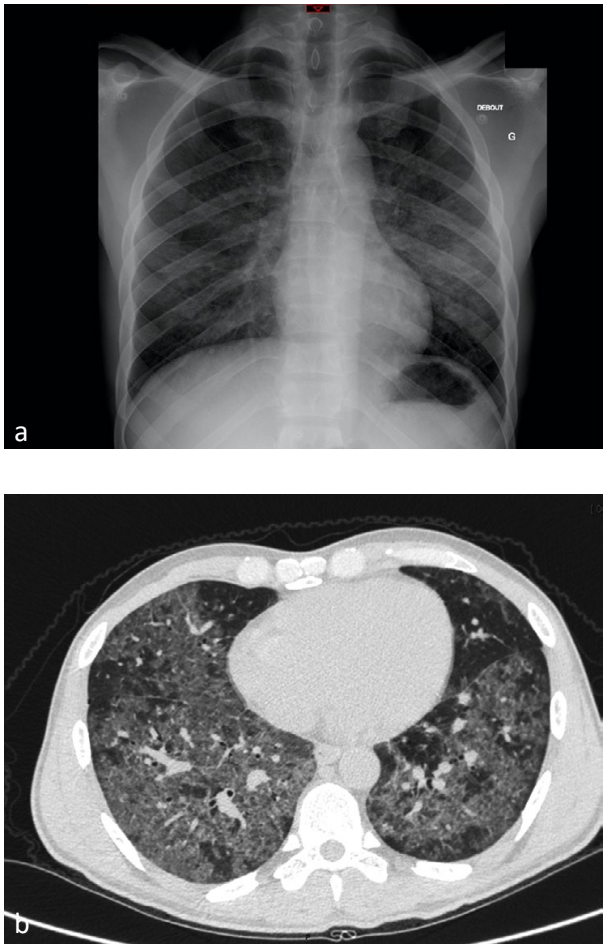
La PCP s'acquiert par voie aérienne par l'inhalation de kystes. À la différence de l'aspergillose, aucune source environnementale particulière n'a été à ce jour identifiée, et on le trouve aussi bien dans les environnements extérieurs qu'intérieurs. La transmission est courante, entrainant une colonisation par des kystes de *P. jirovecii* qui seront facilement éliminés en l'absence d'immunodépression. Les études de séroprévalence en population générale montrent d'ailleurs des prévalences de l'ordre de 80 %, confirmant bien la fréquence des infections asymptomatiques. Des cas de transmission interhumaine ont été décrits chez des patients immunodéprimés, notamment à l'hôpital, indiquant le rôle du personnel soignant dans la transmission.

La PCP ne survient pas seulement chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ; elle s'observe dans d'autres situations d'immunodépression telles que greffes d'organes solides ou de cellules souches, hémopathies (principalement lymphoprolifératives), vascularites, ou néoplasies [3]. Au cours de l'infection par le VIH, la PCP survient lors de déficits relativement peu profonds (à partir de 200 CD4/mm^3). Elle fait partie de la liste des affections classant le patient au stade sida (stade C de la classification CDC 93 ou stade 4 de l'Organisation mondiale de la Santé).

La symptomatologie est progressive : typiquement, la PCP débute par un tableau banal de rhinopharyngite ou de bronchite, puis apparaissent toux sèche, dyspnée et fièvre sur lesquelles un éventuel traitement antibiotique banal présomptif est inefficace. L'auscultation pulmonaire est peu contributive : des crépitants peuvent être retrouvés mais à un stade tardif.

Le diagnostic est plus difficile dans le cas fréquent où l'infection VIH n'est pas connue, mais fortement évoquée à l'imagerie pulmonaire. La radiographie du thorax retrouve un infiltrat réticulaire et/ou nodulaire, bilatéral, prédominant dans la région périhilaire, pouvant évoluer vers un poumon blanc lors des diagnostics tardifs. Les images au scanner sont plus typiques : présence de verre dépoli bilatéral, épargnant l'extrême périphérie et les culs-de-sac pleuraux, avec parfois des cas de formations kystiques bilatérales (*figure 1*). Plus rarement, on peut observer des plages de condensation, des micronodules et des épaississements septaux. Les kystes peuvent être responsables, en cas de rupture, de pneumothorax et, plus rarement, de pneumomédiastin.

Figure 1 Imagerie pulmonaire d'un patient atteint d'une pneumocystose



La radiographie thoracique (a) montre un infiltrat réticulaire bilatéral et le scanner thoracique (b) des images en verre dépoli épargnant l'extrême périphérie.

Il est important, devant toute pneumopathie communautaire ayant résisté à un traitement antibiotique, d'évoquer une PCP et de pratiquer, au minimum, un test de dépistage du VIH de type TROD (test rapide d'orientation diagnostique).
Le diagnostic microbiologique repose sur l'examen direct des crachats induits ou plutôt, lorsque l'état respiratoire du patient le permet, sur une aspiration bronchique ou un lavage broncho-alvéolaire (LBA) obtenu par fibroscopie bronchique après coloration : Gömöri-Grocott par la technique rapide de Musto, bleu de toluidine ou Giemsa. Les cultures restent négatives car le champignon n'est pas cultivable. La PCR ne fait que retrouver l'ADN de *P. jirovecii* sans qu'on puisse distinguer les porteurs sains colonisés des vrais malades, mais l'usage de la PCR quantitative en temps réel (ou RT-PCR), désormais la règle, permet de définir un seuil pour distinguer la colonisation de l'infection et augmente la sensibilité de l'examen clinique.
Le dosage plasmatique de 1,3-bêta-D-glucane, composant de la paroi des champignons et donc de *P. jirovecii*, également possible dans le LBA, a une forte sensibilité et une bonne valeur prédictive négative mais une très faible spécificité, pouvant signer la présence d'autres champignons (comme *Candida albicans*, lui aussi pathogène opportuniste au stade sida) ; il est ainsi responsable de nombreux faux positifs. Des taux > 500 pg/ml sont fortement évocateurs de mycose pathogène.

Le dosage des lactoses déshydrogénases (LDH) sanguins est classiquement élevé (> 500 ml/dL), mais il ne fait qu'indiquer des dégâts cellulaires dans le poumon et n'est pas spécifique de la PCP. Sa sensibilité est bonne (100 %) mais, là aussi, sa spécificité est mauvaise (47 %) [4]. Pour certains, un seuil élevé serait un marqueur de mauvais pronostic [5].

Des techniques moins coûteuses (recherche d'antigène, PCR rapides) faciliteraient le diagnostic dans des contextes avec plateau technique limité, et sont en cours de développement.

Néanmoins, devant un tableau clinique évocateur chez un patient infecté par le VIH, on pourra se passer d'explorations coûteuses. En cas de doute diagnostique, un traitement probabiliste peut être introduit, l'amélioration rapide sous traitement constituant un fort argument diagnostique de PCP. Sous traitement, les kystes restent détectables quelques semaines (tout comme restent positifs la PCR et le dosage du bêta-D-glucane) : un LBA de confirmation peut donc être réalisé à distance d'un traitement présomptif.

Le traitement de la PCP repose sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole, Bactrim®) à fortes doses (*tableau 2*), pour une durée de 3 semaines. La résistance au cotrimoxazole est décrite, due à une mutation dans le gène de la dihydroptéroate synthétase (DHPS). Rare et en général liée à une transmission interhumaine de souches résistantes, elle ne remet pas en question le traitement par cotrimoxazole en première intention [6].

En cas d'allergie (fièvre, rash…) au cotrimoxazole, survenant dans près de la moitié des cas vers J10 de traitement, avec émergence souvent décalée en cas de corticothérapie associée, les alternatives sont les suivantes :

- la pentamidine, efficace par voie intraveineuse mais d'emploi limité par une mauvaise tolérance (insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque…), la réserver aux formes sévères. En aérosols, sa tolérance est bonne mais son efficacité est lente et cette administration est réservée à la prophylaxie ;
- l'atovaquone en suspension buvable est une bonne alternative dans les formes modérées ou après une amélioration. Elle doit être prise au cours de repas riches en graisses, d'autant plus lors d'un traitement associé à des inhibiteurs de protéase, en raison d'interactions médicamenteuses ;
- le traitement par primaquine associé à de la clindamycine est également cité en alternative (expérience limitée).

Une corticothérapie doit rapidement être associée (dans les 72 heures après le début du traitement anti-*Pneumocystis*) lorsque la Pa02 est < 70mmHg en air ambiant. Elle permet de diminuer la mortalité au cours du premier mois. La durée usuelle de corticothérapie est de 3 semaines, même si un schéma plus court existe (*tableau 2*). Avant le début de la corticothérapie, il faut par principe évoquer la possibilité d'une autre infection opportuniste associée (essentiellement à CMV, tuberculose ou cryptococcose) qui pourrait être aggravée sous corticoïdes ou dont l'expression clinique pourrait être atténuée, avec un risque de retard au diagnostic. En cas de séjour (même très ancien) en zone tropicale, il faudra traiter le patient contre la strongyloïdose (anguillulose) pour éviter la rare mais sévère strongyloïdose disséminée (anguillulose maligne).

Tableau 2 Traitements des principales mycoses opportunistes pulmonaires

<table>
<tr><th></th><th></th><th colspan="2">Traitement curatif de 3 semaines</th><th>Prophylaxie secondaire</th><th>Prophylaxie primaire</th></tr>
<tr><td rowspan="8">Pneumocystose</td><td>Traitement de référence</td><td colspan="2">Cotrimoxazole : triméthoprime/sulfaméthoxazole 15/75 mg/kg/j en 3 prises sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules/j)

sous forme orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cps à 160 mg/800 mg/j)</td><td>Cotrimoxazole : triméthoprime/ sulfaméthoxazole 80/400 : 1 comprimé/j
ou
160/800 : 1 comprimé 3 fois par semaine</td><td>Idem prophylaxie secondaire</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Traiement adjuvant si PaO_2 < 70 mmHg : corticothérapie (2 options)</td><td colspan="2" rowspan="2">Pentamidine iv 3 à 4 mg/kg/j
en perfusion lente de 3 à 4 heures ou mieux, à la seringue électrique</td><td>Atovaquone en solution buvable (au cours d'un repas riche en graisses)
1 500 mg × 1 /j</td><td rowspan="4">Idem prophylaxie secondaire</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Pentamidine : aérosols mensuels de 300 mg
Dapsone : 50 à 100 mg/j
Dapsone + pyriméthamine*
(*prophylaxie contre PCP et toxoplasmose)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Atovaquone en solution buvable
(au cours d'un repas riche en graisses)
750 mg × 2 /j</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Traitement adjuvant : corticothérapie (2 options)</td><td>Prednisolone</td><td>Méthylprednisolone</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>80 mg/j en 2 prises de J1 à J5</td><td>240 mg/j pendant 3 jours</td></tr>
<tr><td>40 mg/j de J6 à J10</td><td>120 mg/j pendant 3 jours</td></tr>
<tr><td>20 mg/j de J11 à J21</td><td>60 mg/j pendant 3 jours</td></tr>
</table>

Tableau 2 (Suite)

Cryptococcose	Formes pulmonaires graves ou atteintes neuroméningées associées	**Phase d'induction de 2 semaines**	**Phase de consolidation**	**Prophylaxie secondaire**	**Prophylaxie primaire**
		Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3mg/kg/j) + flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j en 4 administrations iv ou *per os*	Fluconazole 800 mg pendant 2 semaines puis 400 mg pendant ≥ 8 semaines	Fluconazole 200 mg/j	Pas de prophylaxie primaire
		Amphotéricine B non-liposomale (Fungizone® 0,7 à 1 mg/kg/j) + flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j en 4 administrations iv ou *per os*			
		Fluconazole 1 200 mg/j *per os* + flucytosine (5FC) 100 mg/kg/j en 4 administrations *per os* (pays à faibles ressources ++)			
	Atteinte pulmonaire isolée (forme neuroméningée exclue) et peu grave	Fluconazole 400 mg/j			
Aspergillose		Voriconazole 6 mg/kg en iv ou 400 mg 2X/j *per os* à J1 puis 2 à 4 mg/kg/j iv ou 200 mg 2X/j *Ne pas utiliser en cas de traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de protéase*			Pas de prophylaxie primaire

Tableau 2 (Suite)

<table>
<tr><td rowspan="3">Histoplasmose</td><td rowspan="2">Formes sévères à modérées</td><td>Traitement d'attaque de 2 semaines</td><td>Relais oral</td><td>Prophylaxie secondaire</td><td>Prophylaxie primaire</td></tr>
<tr><td>Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3 mg/kg/j)
Amphotéricine B non liposomale (Fungizone® 0,7 à 1 mg/kg/j)</td><td>Itraconazole solution à jeun 200 mg × 3/j pendant 3 j puis 200 mg × 2/j pendant au moins 1 an</td><td>Itraconazole à 200 mg/j</td><td>Itraconazole 200 mg/j en zone d'endémicité (> 10 cas/100 patients-années) si CD4 < 150/mm³</td></tr>
<tr><td>Formes non sévères</td><td colspan="2">Itraconazole solution à jeun 200 mg × 3/j pendant 3 j puis 200 mg × 2/j pendant au moins 1 an</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Coccidioïdomycose</td><td></td><td colspan="2">Traitement curatif</td><td>Prophylaxie secondaire</td><td>Prophylaxie primaire</td></tr>
<tr><td>Formes pulmonaires non compliquées</td><td colspan="2">Fluconazole 400 mg/j ou itraconazole à 200 mg x2/j ou posaconazole à 400 mg x2/j</td><td>Fluconazole 200 mg/j ou itraconazole à 200 mg/j jusqu'à ce que les CD4 soient > 250/mm³</td><td rowspan="2">Pas de prophylaxie primaire</td></tr>
<tr><td>Atteintes pulmonaires diffuses</td><td colspan="2">Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3mg/kg/j)</td><td>Itraconazole à 200 mg x2 /j jusqu'à ce que les CD4 soient > 250/mm³</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Talaromycose (pénicilliose)</td><td colspan="2">Traitement d'attaque de 2 semaines</td><td>Relais oral</td><td>Prophylaxie secondaire</td><td>Prophylaxie primaire</td></tr>
<tr><td colspan="2">Amphotéricine B liposomale (Ambisome® 3 mg/kg/j)
Amphotéricine B non liposomale (Fungizone® 0,7 à 1 mg/kg/j)</td><td>Itraconazole 200mg 2x /j pendant 10 semaines</td><td>Itraconazole 200mg/j jusqu'à ce que les CD4 soient > 250/mm³</td><td>Discuté</td></tr>
</table>

Dans certains cas, peu fréquents, l'évolution de la PCP peut être péjorative et nécessiter une ventilation non invasive, voire invasive : outre le retard de diagnostique, une surinfection bactérienne, une autre infection opportuniste (en particulier une pneumopathie à CMV) ou une évolution fibrosante sont à évoquer. Les patients infectés par le VIH ont une évolution plus favorable qu'en cas de PCP survenant sur un autre terrain d'immunodépression [3]. Des succès de traitement par ECMO (*extra corporeal membrane oxygenation*) ont aussi été rapportés [7].
Une fois le traitement curatif arrivé à son terme, une prophylaxie secondaire doit être entreprise par le cotrimoxazole à la dose d'un comprimé à 80/400 mg/j (dosage à 160/800 mg en Afrique subsaharienne). Les aérosols mensuels de pentamidine, l'atovaquone buvable (à la même dose qu'en curatif mais en une fois par jour) et l'association primaquine-clindamycine sont des alternatives au cotrimoxazole (*tableau 2*).
La prophylaxie secondaire peut être arrêtée lorsque les CD4 sont > 200/mm^3 depuis au moins 6 mois avec une charge virale indétectable, mais il est plus prudent, notamment en Afrique en raison de l'activité du cotrimoxazole sur d'autres pathogènes, de la poursuivre au minimum 72 semaines après l'initiation du traitement ARV et ce quel que soit le taux de CD4 [8].
La prophylaxie primaire repose également sur le cotrimoxazole (ou ses alternatives en cas de contre-indication) au dosage 80/400 mg, débutée devant toute découverte d'infection par le VIH avec CD4 < 200/mm^3. Posologies et arrêt suivent les mêmes règles que la prophylaxie secondaire.
En Afrique subsaharienne, où la prophylaxie cible aussi paludisme et infections communautaires, on débute le cotrimoxazole (au dosage 160/800 mg) au-dessous d'un taux de CD4 de 500/mm^3, voire systématiquement avec arrêt à ce même seuil ou continuation au long cours.

Tuberculose et autres infections à mycobactéries

La tuberculose (cf. *chapitre « Tuberculose »*) est la principale cause de décès dans le monde chez les PVVIH et est responsable d'1 décès sur 3 liés au sida. Même si son incidence est proportionnelle au déficit immunitaire, elle peut survenir quel que soit le taux de CD4 ; lorsqu'ils sont < 200/mm^3 la présentation est plus atypique, avec alors plus fréquemment des atteintes extra-pulmonaires et une charge bacillaire plus importante dans les tissus atteints [9]. Dans cette situation, l'atteinte pulmonaire est de diagnostic plus difficile : formes aiguës évoquant une pneumopathie à pyogènes, examen direct plus souvent négatif, apparition retardée de l'image radiologique… Un simple et nouveau test urinaire, la recherche de l'antigène LAM (lipoarabinomannane), semble être prometteur et pourrait aider au diagnostic, surtout dans les pays à faibles revenus.
Il n'y a pas de spécificité de traitement de la tuberculose en cas d'infection par le VIH, l'intérêt d'un traitement plus long n'ayant pas été formellement démontré. Il faut vérifier l'absence d'interaction entre rifampicine et les autres molécules prescrites et notamment les ARV (particulièrement les antiprotéases).
Les atteintes pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses sont traitées dans le chapitre « Tuberculose et autres infections à mycobactéries ».

Cryptococcose pulmonaire

La cryptococcose est due à une levure saprophyte du milieu extérieur que l'on retrouve dans les fientes d'oiseaux (ou de chauve-souris) et dont la contamination se fait par

inhalation de spores. La plupart des cryptococcoses sont dues à *Cryptococcus neoformans,* même si on décrit de plus en plus d'infections à *Cryptococcus gattii* en zone tropicale. La maladie survient en cas de déficit immunitaire sévère (CD4 < 100/mm^3 et même le plus souvent 50/mm^3 chez les PVVIH), et la principale manifestation clinique est la forme neuroméningée. Les autres localisations sont pulmonaires, dermatologiques, oculaires ou disséminées.
En cas d'atteinte pulmonaire, qui peut être isolée ou accompagner une forme neuroméningée, les symptômes ne sont pas spécifiques (toux, dyspnée, fièvre) et varient de la forme paucisymptomatique à la détresse respiratoire. L'imagerie du thorax n'est pas non plus spécifique : syndrome interstitiel bilatéral, nodules, excavés ou non, condensations. Des adénopathies médiastinales et un épanchement pleural peuvent être observés [10].
Le diagnostic est fait à l'examen direct (coloration à l'encre de Chine) et à la culture du LBA. L'antigène (Ag) cryptocoque est positif de façon précoce dans le sang et les urines. Dans le LBA, l'Ag cryptocoque est peu spécifique d'une atteinte pulmonaire, avec des faux positifs. Une ponction lombaire devra être réalisée systématiquement pour rechercher une localisation neuroméningée. La fibroscopie bronchique peut retrouver des ulcérations, des granulomes ou des plages blanches ou rouges. La présence de cryptocoques dans le LBA chez un patient infecté par le VIH doit faire évoquer *a priori* une infection-maladie avant de retenir l'hypothèse d'une colonisation.
Le traitement des formes graves ou associées à une forme neuroméningée est le même que pour les formes neuroméningées isolées. La phase d'induction repose sur l'association amphotéricine B IV associée à la flucytosine (5FC) à la posologie de 100 mg/kg/j (en 4 administrations), avec surveillance hématologique et hépatique pendant 15 jours. La forme liposomale de l'amphotéricine B (Ambisome® 3 mg/kg/j) est mieux tolérée mais beaucoup plus chère et d'efficacité comparable à la forme non liposomale (Fungizone® 0,7 à 1 mg/kg/j). La phase de maintenance consiste en un traitement par fluconazole pour une durée de 8 semaines. D'autres schémas thérapeutiques existent et sont développés dans le chapitre « Atteintes neurologiques ».
En cas d'atteinte pulmonaire isolée peu sévère, après avoir exclu une atteinte méningée, le fluconazole peut être utilisé en première intention (400 mg/j). Dans tous les cas, la prophylaxie secondaire doit être poursuivie par fluconazole 200 mg/j pendant au moins 3 mois après avoir atteint un taux de CD4 > 200/mm^3.

Aspergillose

L'aspergillose pulmonaire reste rare dans le cadre de l'infection par le VIH. Toutes les formes d'aspergillose ont été décrites : de la forme invasive à l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) en passant par les aspergillomes. Les facteurs de risque sont une immunodépression profonde liée au VIH (CD4 < 50/mm^3) ou des facteurs de risques plus classiques comme la corticothérapie au long cours ou la neutropénie.
Les symptômes sont fièvre, toux et dyspnée. L'hémoptysie est plus évocatrice mais aussi plus grave.
L'imagerie thoracique montre des nodules parenchymateux bilatéraux, un infiltrat interstitiel ou une opacité excavée des lobes supérieurs [11]. Le croissant gazeux classiquement décrit n'a jamais été rapporté chez les PVVIH.
Dans l'aspergillose invasive, le galactomannane (ou antigène aspergillaire) est positif dans le sang ou dans le LBA. Il peut être faussement positif avec certains traitements antibiotiques associés (surtout la pipéracilline-tazobactam) ou en cas d'histoplasmose.

Le traitement de l'aspergillose invasive repose sur le voriconazole IV. La durée du traitement est mal définie, au moins jusqu'à guérison et taux de CD4 > 200/mm^3.

Histoplasmose

Histoplasma capsulatum est retrouvé dans les moisissures et les sols contaminés par les fientes d'oiseaux ou de chauve-souris. La majorité des cas d'histoplasmose pulmonaire proviennent du continent américain : États-Unis (Ohio et Mississipi), Caraïbes et Amérique latine. On retrouve néanmoins des cas sur tous les continents et son incidence est probablement sous-estimée, parfois prise pour une tuberculose. L'infection peut se réactiver des années après l'ingestion des spores. Chez les PVVIH, l'histoplasmose se présente dans plus de 95 % des cas sous sa forme disséminée avec fièvre, fatigue et perte de poids. Les signes pulmonaires (toux et dyspnée) ne signent que la dissémination pulmonaire et peuvent être associés à des adénopathies périphériques, une hépatomégalie, des lésions buccales (chute des dents, ulcères de la langue et du palais) et des ulcérations coliques responsables de douleurs abdominales. L'évolution est subaiguë mais peut évoluer, dans 10 à 20 % des cas, vers une forme fulminante, souvent létale, avec choc septique et défaillance d'organes [12].
Le diagnostic repose sur un examen direct positif (MGG, PAS ou Gömöri-Grocott) et les cultures des différents tissus prélevés (hémocultures, myélogramme et biopsies) qui se positivent en 2 à 6 semaines. La recherche d'antigène dans le sang, urines ou LBA est intéressante et permet de faire un diagnostic rapide et non invasif. Plusieurs kits existent, dont certains avec une bonne sensibilité et spécificité et une bonne accessibilité [13]. Il n'y a pas à ce jour de techniques de PCR utilisées en routine et la recherche de l'antigène a de meilleures performances.
Le traitement repose sur l'amphotéricine B, de préférence sous sa forme liposomale à 3 mg/kg/j (6 mg/kg/j en cas d'atteinte neurologique) mieux tolérée mais plus chère, pendant 2 semaines (6 semaines en cas d'atteinte neurologique). Un relais est réalisé par itraconazole : 200 mg × 3/j pendant 3 jours puis 200 mg × 2/j pendant au moins un an. Les formes non sévères peuvent se traiter par itraconazole seul.

Coccidioïdomycoses

Coccidioides immitis et *Coccidioides posadasii* sont les deux seuls représentants de cette espèce de champignon dimorphique, responsables de la coccidiomycose, appelé aussi Maladie de Pasadas et Wernicke ou *San Joaquin Valley fever* [14]. La contamination se fait par inhalation de spores présents dans le sol des régions semi-arides ou désertiques du continent américain (Texas, Arizona, Californie, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). La primo-infection est le plus souvent asymptomatique ou responsable d'un syndrome grippal ou d'une pneumopathie. Elle peut évoluer vers une forme pulmonaire chronique ou une forme disséminée avec atteinte méningée, cutanée (granulomes verruqueux et ulcérations) ou osseuse. Chez les PVVIH, un taux de CD4 < 250/mm^3 est un facteur de risque d'une atteinte disséminée ou pulmonaire dans la majorité des cas.
Le diagnostic repose sur l'examen direct, la sérologie, la détection de l'antigène ou la PCR. La coccidiomycose est une infection classant sida.
Le traitement des formes pulmonaires non compliquées repose sur un azolé : fluconazole ou itraconazole à 400 mg/j ou posaconazole à 800 mg/j, puis un traitement d'entretien pour une durée totale de 3 à 6 mois ou jusqu'à atteindre un taux de CD4 > 250/mm^3. Les atteintes pulmonaires diffuses seront traitées par amphotéricine B liposomale jusqu'à

amélioration, avec relais par un azolé. Un IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) pourrait survenir lors de l'introduction du traitement antirétroviral mais l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) ne recommande pas de retarder le traitement antirétroviral.

Pénicilliose ou talaromycose

Talaromyces marneffei est endémique en Asie du Sud-Est, au sud de la Chine et dans le nord-est de l'Inde. La talaromycose (ex-pénicilliose) est devenue une des principales atteintes fongiques chez les PVVIH avec des CD4 < 100/mm^3 vivant dans ces régions. Des cas révélant une infection par le VIH ont aussi été rapportés en dehors de zone d'endémie, chez des voyageurs ou des migrants. Le mode de contamination n'est pas encore clairement établi, mais des contacts avec la végétation (bambous) et des animaux (rats de bambou) en période des pluies sont des facteurs de risque majeurs.
Les manifestations cliniques sont une toux, une altération de l'état général fébrile avec hépatosplénomégalie, des adénopathies. Les lésions orientant vers le diagnostic, présentes dans 60 à 70 % des cas, sont des papules cutanées, à centre ombiliqué et se nécrosant, localisées surtout sur le visage mais qui peuvent être aussi diffuses. Le diagnostic différentiel avec la cryptococcose et l'histoplasmose peut être difficile.
Le diagnostic se fait par examen direct et culture mycologique (en 3 à 14 jours) de ganglions, de la moelle ou des lésions cutanées. Des PCR se développent, mais ne sont pas encore validées. La recherche d'antigènes spécifiques est aussi un moyen simple et sensible de faire le diagnostic.
Le traitement repose classiquement sur l'amphotéricine B pendant 15 jours, même si la forme liposomale est vraisemblablement préférable, puis itraconazole (200 mg 2 x/j) pendant 10 semaines [15]. Le traitement d'entretien repose sur l'itraconazole à 200 mg/j pendant au moins six mois après reconstitution immunitaire. La prophylaxie primaire est discutée dans certains pays.
Le traitement des différentes mycoses pulmonaires est résumé dans le *tableau 2*.

Pneumopathie à CMV

Les pneumopathies à CMV sont plus rares chez les PVVIH que chez les autres sujets immunodéprimés. Au même titre que l'on différencie l'infection à CMV et la maladie à CMV chez les patients transplantés, il est important, chez les PVVIH, de distinguer la présence de virus CMV dans un LBA d'une vraie pneumopathie à CMV. La coexistence de CMV sans pneumopathie est très fréquente en cas d'infection à d'autres pathogènes, notamment en cas de pneumocystose. La distinction entre infection et maladie n'est pas toujours aisée.
Cette pathologie sévère, devenue rare, se manifeste par une pneumonie fébrile avec dyspnée et toux chez des patients avec moins de 50 CD4/mm^3. Le scanner montre une image en verre dépoli diffuse bilatérale, relativement symétrique, ou des foyers de condensation alvéolaires non systématisés. La présence de nodules ou micronodules en arbre à bourgeons correspond à des foyers d'hémorragies [16]. La présence d'une virémie CMV est un élément d'orientation mais non suffisant.
Le diagnostic de pneumopathie à CMV peut être évoqué devant une non-amélioration d'une pneumopathie autre comme une PCP. La pneumopathie à CMV peut être associée à des atteintes d'autres organes, notamment oculaires, mais peut parfois être isolée. La présence, sur une biopsie pulmonaire, d'un effet histocytopathogène est en

faveur d'une vraie pneumopathie à CMV, mais n'est pas toujours compatible avec de bons délais diagnostiques.
Le traitement repose sur les antiviraux anti-CMV : ganciclovir ou foscarnet en intraveineux initialement, avec relais possible par valganciclovir oral quand la situation clinique s'est améliorée, pour une durée totale de trois semaines. La mise en route du traitement ARV ne doit pas être retardée.

Autres pneumonies virales

Les pneumonies herpétiques sont généralement liées à l'extension d'atteintes cutanéeo-muqueuses de la bouche. Les pneumonies à virus varicelle-zona (VZV) surviennent elles-aussi dans les suites d'atteintes cutanées profuses chez des patients avec une immunodépression profonde.
Les autres infections virales communautaires à virus influenzae, parainfluenzae, virus respiratoire syncitial (VRS), rhinovirus touchent également les PVVIH. La vaccination annuelle antigrippale recommandée a pour objectif de diminuer les formes sévères des grippes.

Toxoplasmose pulmonaire

Après les localisations cérébrale et oculaire, le poumon est la 3e localisation de reviviscence des kystes toxoplasmiques. Devenue rare, son diagnostic est difficile. La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile avec dyspnée d'évolution rapide. L'imagerie pulmonaire montre des opacités interstitielles bilatérales avec ou sans nodules ou épanchement pleural. Le diagnostic différentiel est difficile avec un œdème pulmonaire, une pneumopathie à germes atypiques ou virale. D'autres localisations doivent alors être recherchées (cérébrales, rétiniennes, cardiaque et musculaire). Le diagnostic se fait au LBA par PCR ou, plus difficilement, en présence de kystes à l'examen direct par du personnel de laboratoire entraîné.
Le traitement anti-infectieux est identique à la forme cérébrale et la mortalité est assez élevée, en raison notamment du retard diagnostique fréquent.

Autres parasitoses pulmonaires

Des cas de strongyloïdose pulmonaire à *Strongyloides stercoralis* ont été décrits chez les PVVIH. L'hyperinfestation est favorisée par l'immunodépression. Considérée auparavant comme une maladie classant sida, il apparaît finalement que l'infection par le VIH ne constitue pas un sur-risque individuel en l'absence d'autres facteurs d'immunodépression.
Les pneumopathies à *Cryptosporidium* sont la plupart du temps associées aux formes gastro-intestinales. Les oocystes de *Cryptosporidium* sont alors retrouvés dans les prélèvements respiratoires, mais le plus souvent avec d'autres pathogènes (CMV, *Pneumocystis*, *Mycobacterium*...) et son imputabilité est alors difficile à déterminer (simple régurgitation possible). Le nitazoxanide (en ATU individuelle en France) serait le traitement de référence, mais son efficacité réelle est discutée.

Pneumopathie à bactéries pyogènes

Les pneumopathies aiguës communautaires à bactéries pyogènes sont fréquentes chez les PVVIH. Leurs facteurs de risque sont classiques : tabagisme actif et passif, BPCO, alcoolisme, âge supérieur à 65 ans, usage de drogues en intraveineux, autres comorbidités et taux de CD4 bas. Le principal pathogène est *Streptococcus pneumoniae*. Les infections invasives à pneumocoques associant une pneumopathie sont 20 à 30 fois plus élevées chez les PVVIH, et des taux élevés de colonisation de l'oropharynx par *Streptococcus pneumoniae* sont rapportés [17].
La vaccination antipneumococcique par le vaccin conjugué à 13 valences, suivie d'un rappel par le vaccin polysaccharidique deux mois plus tard, est recommandée chez les PVVIH. Elle permet de réduire l'incidence des pneumopathies à pneumocoques de plus de 50 % [18]. Les autres agents de pneumopathies aiguës communautaires sont ceux que l'on peut retrouver chez les personnes non infectées par le VIH : *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophilia, Mycoplasme pneumoniae*...
Des infections à bactéries à croissance lente : *Rhodococcus equi*, *Nocardia asteroides*, toutes deux de la famille *Nocardiaceae*, ont été rapportées. La contamination se fait par inhalation : *Nocardia asteroides* est présent dans le sol alors que l'infection à *Rhodococcus equi* est une zoonose transmise par les chevaux, également retrouvée chez les transplantés, responsable de pneumopathies nécrosantes et de localisations extra-pulmonaires. De nombreux antibiotiques sont efficaces contre *Nocardia* (bêta-lactamines, cotrimoxazole, aminosides) mais le traitement doit être prolongé. L'efficacité de la prophylaxie est controversée. Le traitement chirurgical, associé à un traitement antibiotique, est souvent nécessaire en cas de pneumopathie à *Rhodococcus equi*.

Atteintes tumorales

Maladie de Kaposi

La localisation pulmonaire d'une maladie de Kaposi (MK) cutanéo-muqueuse est retrouvée dans près de 45 % des cas, et une atteinte cutanée est retrouvée dans 95 % des cas d'atteintes pulmonaires. Les atteintes viscérales font la gravité de la MK. La MK, classant stade « sida », est liée au virus oncogène HHV-8 (Human Herpes Virus 8). La MK, qui prédomine largement chez les hommes, est une tumeur à point de départ vasculaire (cellules endothéliales) qui, avant l'ère des trithérapies, était retrouvée chez près de 40 % des homosexuels masculins infectés par le VIH dans les années 1980. Dans la forme pulmonaire, les symptômes sont assez peu spécifiques : toux, fièvre modérée, dyspnée d'intensité variable. Des hémoptysies et des douleurs pleurales sont aussi présentes [19]. Si la MK cutanée survient le plus souvent lorsque le déficit immunitaire est important (< 200 CD4/mm^3), elle peut s'observer chez des patients peu immunodéprimés, voire chez des patients traités avec une charge virale indétectable. Les formes viscérales, et notamment pulmonaires, symptomatiques surviennent essentiellement lorsque le déficit immunitaire est majeur (< 50 CD4/mm^3).
On distingue deux localisations pulmonaires qui peuvent co-exister, de pronostic différent. L'atteinte bronchique, facile à identifier à la fibroscopie par la visualisation de nodules rougeâtres (au niveau de la carène, des bronches ou des éperons de division bronchique, lésions aplaties ou plutôt légèrement surélevées, de 0,2 à 1 cm de diamètre)

est en règle moins sévère, sauf si elle conduit à une obstruction d'une bronche de gros calibre.
La localisation parenchymateuse est, quant à elle, de diagnostic difficile (aspect non spécifique) et peut entrainer parfois très rapidement un syndrome asphyxique (syndrome de détresse respiratoire aiguë). La radiographie pulmonaire montre des opacités nodulaires ou des opacités tumorales mal délimitées, plutôt périhilaires, pouvant confluer. Deux formes peuvent co-exister sur le scanner. La forme nodulaire est constituée de multiples nodules irréguliers à prédominance péri-hilaire, de distribution péri-bronchovasculaire et avec bronchogramme aérique fréquent. Un signe du halo péri-nodulaire avec verre dépoli en cas d'hémorragie péri-lésionnelle est alors retrouvé. La forme infiltrante est constituée d'épaississements péri-bronchovasculaires et d'épaississement septaux parfois nodulaires [20]. Un épanchement pleural, volontiers hémorragique, et des adénopathies médiastinales peuvent être présents. La coexistence avec une autre maladie opportuniste, comme la pneumocystose par exemple, n'est pas rare. La place du PET-scan dans le diagnostic et le suivi de la MK reste encore à définir. Il peut servir à évaluer l'efficacité du traitement avec une réduction du signal hypermétabolique.
Le LBA, non nécessaire, peut objectiver une hémorragie intra-alvéolaire mais la numération cellulaire est normale. Les biopsies bronchiques sont à risque hémorragique et ne sont pas nécessaires au diagnostic. Elles sont d'ailleurs souvent négatives si la biopsie est trop superficielle, la prolifération endothéliale étant sous-muqueuse. La PCR HHV-8 est positive dans le sang et dans le LBA.
En cas d'épanchement pleural, la ponction pleurale retrouve un liquide sérosanglant ou hémorragique. Un chylothorax, causé par l'obstruction des vaisseaux lymphatiques, peut parfois être retrouvé.
Le traitement repose en priorité sur un traitement ARV rapidement suppressif, qui peut à lui seul faire régresser les lésions. Une aggravation paradoxale est rarement observée à la mise sous traitement. En cas d'hémoptysie ou d'insuffisance respiratoire menaçante, ou dans les cas de MK pulmonaire chez des patients virologiquement contrôlés, une chimiothérapie est nécessaire. Les molécules disponibles et efficaces sont les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine), la vinblastine ou le paclitaxel. Les différents traitements, même s'il n'y a pas de recommandations claires, sont développés dans le chapitre « Maladie de Kaposi ».

Maladie de Castleman multicentrique et lymphome primitif des séreuses

Ces deux pathologies sont associées au virus HHV-8.

Maladie de Castleman multicentrique

La maladie de Castleman multicentrique peut simuler un lymphome : adénopathies, fièvre, hépatosplénomégalies. Elle associe une obstruction nasale, des œdèmes, l'atteinte pulmonaire (toux et dyspnée) étant associée dans un à deux tiers des cas. L'imagerie pulmonaire montre des opacités réticulaires et micronodulaires de distribution lymphatique. Les adénopathies peuvent être hilaires, médiastinales, voire axillaires. Les explorations biologiques peuvent montrer une anémie hémolytique auto-immune ou une hémophagocytose. La PCR HHV-8 est positive et a une bonne valeur prédictive négative au cours d'une poussée [19]. Le diagnostic histologique se fait sur une biopsie ganglionnaire. Le test de l'antigène LANA-1 détecte la présence du HHV-8 dans les

échantillons de tissu. Le traitement repose sur l'etoposide et le rituximab (cf. *chapitre « Atteintes hématologiques »*).

Lymphome primitif des séreuses (LPS)

Le lymphome primitif des séreuses (LPS) est un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B touchant les cavités mésothéliales (plèvre, poumon et péritoine). Les signes cliniques sont fièvre et altération de l'état général avec une dyspnée en lien avec un épanchement pleural, présent dans près de 85 % des cas, et une ascite dans la moitié des cas [19]. L'épanchement peut également être péricardique et être responsable de tamponnade. L'hépatosplénomégalie complète le tableau, mais les adénopathies périphériques sont rares. Des lésions cutanées de maladie de Kaposi sont parfois présentes. En plus du virus HHV-8, le virus EBV joue également un rôle dans la cancérogénèse. La chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) est le traitement le plus utilisé, associé à une optimisation du traitement ARV. Le pronostic est sombre.

Cancers bronchopulmonaires

Le cancer bronchopulmonaire (CBP) est le cancer non classant sida le plus fréquent chez les PVVIH et représente la première cause de décès par cancer. Le risque est 2 à 3 fois plus élevé que dans la population générale. Le facteur de risque majeur de CBP chez les PVVIH est le tabagisme. En France, selon l'étude ANRS HIV-CHEST [21], les patients infectés par le VIH fument d'avantage que la population générale, et une consommation de cannabis, au rôle suspecté dans la genèse des CBP, est rapportée chez plus d'un tiers des patients. L'immunité joue également un rôle : plus le taux de CD4 baisse et plus le ratio CD4/CD8 est bas, plus le risque de cancer augmente et, à l'inverse, le risque devient similaire à celui de la population générale lorsque les CD4 sont > 500/mm^3 et la charge virale contrôlée depuis 2 ans [22]. Par ailleurs, l'infection par le VIH est un facteur indépendant de CBP, pour des raisons encore non clairement élucidées (cf. *chapitre « Épidémiologie et clinique des cancers chez les PVVIH »*). Enfin, l'existence de nombreux antécédents de pneumonies bactériennes, par la réaction inflammatoire créée localement, est aussi un facteur de risque.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont l'adénocarcinome puis le cancer épidermoïde. La présentation initiale du cancer se fait à un stade plus avancé localement ou métastatique, avec un pronostic plus péjoratif que chez les personnes non infectées par le VIH, sans qu'on en connaisse clairement les raisons [23]. La prévention du tabagisme et l'aide au sevrage tabagique chez les fumeurs sont cruciales chez les PVVIH.

Même si la réalisation annuelle d'un scanner thoracique chaque année a montré de très bons résultats en identifiant des lésions précoces, cette démarche ne peut, à ce jour, être recommandée de façon systématique chez les fumeurs asymptomatiques. Par contre, toute symptomatologie suspecte de CBP : altération de l'état général, toux persistante ou résistante au traitement, hémoptysie, en particulier chez un patient fumeur ou ancien fumeur, doit faire réaliser un scanner thoracique.

Le traitement repose sur la chirurgie pour les cancers non à petites cellules (adénocarcinomes et épidermoïdes). Lorsque la taille de la tumeur est trop importante ou en cas d'envahissement ganglionnaire à distance ou de métastases (stades III & IV), la chirurgie n'est pas recommandée. Les traitements systémiques et la radiothérapie complètent l'arsenal thérapeutique. Les chimiothérapies se font généralement à base

de sels de platine. Les chimiothérapies orales à base d'inhibiteurs de kinases peuvent également être utilisées, il faudra alors rechercher des interactions médicamenteuses avec les ARV avant leur introduction. En dehors du contexte du VIH, l'immunothérapie par anti-PD-1 & anti-PDL1 a démontré un bénéfice. Son évaluation chez les PVVIH est en cours. La tolérance semble ne pas être différente de celle des patients non infectés par le VIH. Ces traitements ne sont malheureusement disponibles que dans les pays à forts revenus.

Lymphomes

Les PVVIH ont un risque accru de développer des lymphomes non hodgkiniens, qui sont une cause majeure de mortalité (cf. *chapitre « Atteintes hématologiques »*). Il s'agit de lymphomes diffus à grande cellules B, lymphome plasmablastique qui dérivent de ces derniers ou lymphome de Burkitt. Le risque est également plus important de développer des lymphomes de Hodgkin. On note au niveau thoracique un envahissement ganglionnaire médiastinal s'étendant aux hiles. Une atteinte parenchymateuse est possible avec des opacités nodulaires pouvant s'excaver. Le traitement sera effectué en milieu spécialisé hématologique.

Autres atteintes pulmonaires

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les PVVIH sont plus à risque que la population générale de présenter une BPCO. Dans différentes cohortes, de 8 % à près de 20 % des PVVIH présentent une BPCO et la perte de fonction respiratoire atteint de 55 à 75 mL/an [24]. Les PVVIH fument plus que la population générale (cf. plus haut § *« Cancers bronchopulmonaires »*), mais l'infection par le VIH constitue un facteur de risque indépendant à la BPCO.
Il faudra être vigilant aux interactions médicamenteuses chez les patients sous ritonavir ou cobicistat et sous corticoïdes inhalés (fluticasone, budesonide). Par leur rôle d'inhibiteur enzymatique, ces boosters augmentent les taux de corticoïdes et de vrais cas d'hypercortisolisme ont été rapportés. La béclométasone a peu d'interactions avec les inhibiteurs du cytochrome et doit être le corticoïde inhalé à privilégier en cas de traitement par inhibiteur de protéase. Par ailleurs, chez les personnes non infectées par le VIH, le risque de pneumopathie est augmenté en cas d'inhalation de corticoïdes. L'infection par le VIH va potentialiser ce risque.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP est une complication rare mais grave de l'infection par le VIH. Sa fréquence est plus importante chez les PVVIH et atteint 0,5 %. Son incidence est plus élevée chez les femmes, les usagers de drogues par voie intraveineuse et les sujets co-infectés par le VHC. Il s'agit d'une HTAP du groupe 1 dans la classification de DANA. Sa fréquence n'a pas été modifiée par l'avènement des trithérapies et sa survenue est indépendante du taux de CD4 ou de la charge virale. Sa physiopathologie, encore mal élucidée, serait liée à une forte production d'IL-6, elle-même stimulée par les endothélines.
L'HTAP se manifeste par une dyspnée d'effort et se recherche à l'échographie cardiaque transthoracique. Elle doit faire réaliser un cathétérisme cardiaque pour confirmer le

diagnostic en cas d'élévation de la vitesse du flux d'insuffisance tricuspidienne (VIT) [25]. L'HTAP entraîne des lésions vasculaires des artères de petit calibre.
Les ARV ne sont pas efficaces sur l'HTAP. Les inhibiteurs calciques sont rarement efficaces. Les traitements spécifiques de l'HTAP, l'époprosténol (analogue de la prostacycline) et le bosentan (inhibiteur de l'endothéline), ont démontré leur efficacité à court et à long terme chez certains patients. Le bosentan peut être administré par voie orale, contrairement à l'époprosténol qui nécessite un cathéter veineux à long terme, et est donc à éviter.

Pneumopathies interstitielles

Parmi toutes les entités de pneumopathies interstitielles, la forme rencontrée chez les PVVIH, notamment chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne, est la pneumopathie interstitielle lymphocytaire ou LIP [26]. La symptomatologie ressemble à une pneumocystose pulmonaire avec dyspnée et toux, la fièvre étant rare. Le diagnostic est réalisé sur un faisceau d'arguments par des équipes spécialisées : examen cytologique du LBA en faveur et scanner montrant des nodules centro-lobulaires et des plages de verre dépoli pouvant s'étendre et évoluer vers des bronchectasies de traction. Une biopsie pulmonaire est théoriquement nécessaire pour le diagnostic mais, généralement, les examens radiologiques et du LBA suffisent.
Une des principales causes de LIP est l'infiltration diffuse à CD8 ou *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome* (DILS). Ce syndrome se caractérise par une infiltration diffuse des tissus par des lymphocytes T-CD8. Les tissus glandulaires, en particulier les glandes salivaires, sont les plus touchés [27]. Les patients se présentent avec une parotidite avec ou sans syndrome sec, ou sicca. Le rein, le système nerveux (paralysie faciale), le foie et le poumon peuvent également être touchés.
Le traitement repose sur les ARV, la reconstitution immunitaire faisant régresser les lésions. La corticothérapie est parfois nécessaire en cas de dyspnée importante et des succès ont été rapportés sous rituximab.

Autres atteintes pulmonaires

Le poumon est un organe d'expression privilégié des réactions paradoxales de reconstitution immunitaire ou IRIS. Les pathologies les plus génératrices d'IRIS sont la tuberculose, la cryptococcose, les mycobactérioses atypiques et les infections à CMV. Le diagnostic est à évoquer dans les semaines qui suivent l'introduction des ARV et en cas d'immunodépression profonde (cf. *chapitre « Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire »*).
La coexistence d'atteintes thoraciques (pulmonaire, adénopathies médiastinales) de sarcoïdose lors d'une infection par le VIH est possible. Le diagnostic est à évoquer lorsque les CD4 sont > 200/mm^3 et peut même être décrit comme un phénomène de reconstitution immunitaire.
Les pneumopathies d'hypersensibilité sont rapportées. Les signes respiratoires (dyspnée, toux sans crachats) associés à une altération de l'état général et éventuellement un rash cutané, apparaissent après l'exposition à un allergène. Les médicaments les plus souvent incriminés sont la dapsone, l'éfavirenz, la bléomycine et les traitements antituberculose.
L'inhalation de drogues, en plus des effets neuropsychiatriques, peut avoir des effets dramatiques sur le poumon. Il a été décrit des hémorragies alvéolaires chez les usa-

gers de cocaïne. Il n'a pas été rapporté de lésions pulmonaires suite à l'inhalation des nouvelles drogues de synthèse, notamment des cathinones, mais l'apparition continue de nouveaux produits doit nous conduire à rester vigilants sur leurs effets secondaires.

Conclusion

Dans les pays du Sud à forte endémie du VIH et chez les migrants diagnostiqués au Nord, la tuberculose reste la principale infection opportuniste de l'infection par le VIH, avec d'importants enjeux thérapeutiques. Au Nord, les atteintes pulmonaires des PVVIH sont actuellement dominées par des affections non opportunistes communautaires, plus fréquentes et plus sévères que dans la population générale (pneumopathies à pneumocoque, tuberculose, BPCO, cancer du poumon…). En dehors de la pneumocystose, qui reste l'infection opportuniste révélatrice de l'infection par le VIH la plus fréquente, les autres atteintes pulmonaires opportunistes sont devenues rares et par conséquent moins bien connues, avec le risque de diagnostic plus tardif et de prise en charge inadaptée. Cela justifie, dans la phase aiguë, de confier ces patients à des équipes spécialisées.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] ECDC. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018-2017 data. [Internet]. https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2018-2017-data

[2] Brown GD, Denning DW, Gow NAR, *et al.* Hidden killers: Human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012;4:165rv13.

[3] Roux A, Canet E, Valade S, *et al. Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1490-7.

[4] White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:435-47.

[5] Schmidt JJ, Lueck C, Ziesing S, *et al.* Clinical course, treatment and outcome of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised adults: A retrospective analysis over 17 years. *Crit Care* 2018;22:307.

[6] Ponce CA, Chabé M, George C, *et al.* High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations in patients with first episode of *Pneumocystis* pneumonia in Santiago, Chile, and their clinical response to trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;61:AAC.01290-16.

[7] Obata R, Azuma K, Nakamura I, *et al*. Severe acute respiratory distress syndrome in a patient with AIDS successfully treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: A case report and literature review. *Acute Med Surg* 2018;5:384-9.

[8] Walker AS, Ford D, Gilks CF, *et al*. Daily co-trimoxazole 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.

[9] Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis* 2016;98:62-76.

[10] Chang WC, Tzao C, Hsu HH, *et al*. Pulmonary cryptococcosis: Comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. *Chest* 2006;129:333-40.

[11] Miller WT, Sais GJ, Frank I, *et al*. Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations. *Chest* 1994;105:37-44.

[12] Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e334-43.

[13] Nacher M, Blanchet D, Bongomin F, *et al. Histoplasma capsulatum* antigen detection tests as an essential diagnostic tool for patients with advanced HIV disease in low and middle income countries: A systematic review of diagnostic accuracy studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006802.

[14] Nguyen C, Barker BM, Hoover S, *et al*. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:505-25.

[15] Le T, Kinh NV, Cuc NTK, *et al.* A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis. *N Engl J Med* 2017;376:2329-40.

[16] Godet C, Beigelman-Aubry C. Pneumonie à cytomégalovirus chez un patient séropositif. *Lettre du Pneumologue* 2010;XIII: 232-4.

[17] Conklin LM, Bigogo G, Jagero G, *et al*. High *Streptococcus pneumoniae* colonization prevalence among HIV-infected Kenyan parents in the year before pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Infect Dis* 2015;16:18.

[18] Bigogo GM, Audi A, Auko J, *et al.* Indirect effects of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine against adult pneumococcal pneumonia in rural western Kenya. *Clin Infect Dis* 2019. Feb 16. pii:ciz139.

[19] Borie R, Cadranel J, Guihot A, *et al.* Pulmonary manifestations of human herpesvirus-8 during HIV infection. *Eur Respir J* 2013;42:1105-18.

[20] Lacombe C, Lewin M, Monnier-Cholley L, *et al.* Imagerie des pathologies thoraciques chez le patient VIH au stade SIDA. *J Radiol* 2007;88:1145-54.

[21] Makinson A, Eymard-Duvernay S, Raffi F, *et al.* Feasibility and efficacy of early lung cancer diagnosis with chest computed tomography in HIV-infected smokers. *AIDS* 2016;30:573-82.

[22] Hleyhel M, Hleyhel M, Bouvier AM, *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;28:2109-18.

[23] Domblides C, Canellas A, Wislez M, *et al*. Le cancer bronchopulmonaire chez les patients infectés par le VIH. *Bull Cancer* 2018;105:111-9.

[24] Drummond MB, Kirk GD. HIV-associated obstructive lung diseases: Insights and implications for the clinician. *Lancet Respir Med* 2014;2:583-92.

[25] Savale L, Lador F, Jais X, *et al*. L'hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH. *Rev Mal Respir* 2012;29:491-500.

[26] Doffman SR, Miller RF. Interstitial lung disease in HIV. *Clin Chest Med* 2013;34:293-306.

[27] Ghrenassia E, Martis N, Boyer J, *et al.* The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;59:19-25.

Atteintes neurologiques

Benjamin Viala, Vincent Dunet, Renaud Du Pasquier, Matthias Cavassini

Introduction

Au cours de l'infection par le VIH, les atteintes neurologiques sont fréquentes, variées et peuvent survenir à tous les stades de l'infection. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient et laisser des séquelles importantes. Ne sont pas abordées ici certaines atteintes décrites dans d'autres chapitres, comme la méningoencéphalite aiguë liée au VIH lors de la primo-infection ou des rebonds virologiques, les lymphomes cérébraux, la tuberculose neuroméningée et les complications neurologiques des traitements antirétroviraux (ARV).

Troubles neurocognitifs liés au VIH

Épidémiologie

Depuis l'avènement des thérapies ARV combinées, l'incidence des formes sévères de démences associées au VIH a fortement diminué. La terminologie actuelle des atteintes neurocognitives liées au VIH distingue les déficits neurocognitifs asymptomatiques, les troubles neurocognitifs modérés et la démence. La prévalence des troubles neurocognitifs liés au VIH augmente avec l'ancienneté de l'infection et un début tardif du traitement ARV. Elle est estimée entre 20 et 50 % actuellement [1-3].

Physiopathologie et facteurs de risque

Le VIH pénètre dans le système nerveux central (SNC) au cours de la primo-infection, *via* les lymphocytes et monocytes infectés et probablement par passage du virus libre par voie trans-épendymaire. Les patients non traités ou en échec de traitement ont les atteintes les plus sévères : l'histopathologie montre une leucoencéphalopathie avec infiltration de cellules mononucléées, perte diffuse de la myéline et activation astrocytaire réactionnelle [1,4].

Chez les patients ayant une charge virale VIH plasmatique contrôlée, la physiopathologie est plus complexe. Le virus peut acquérir une diversité génétique qui lui permet une évolution indépendante de celle du compartiment plasmatique (« effet sanctuaire du SNC »). Dans certains cas, les médicaments ARV peuvent ne pas être parfaitement efficaces contre les souches virales présentes dans le SNC, permettant un certain degré de réplication à bas bruit. Cette activation virale peut s'accompagner d'une inflammation immunitaire chronique du SNC. Dans ces situations, même si la virémie est indétectable, on retrouve volontiers dans les antécédents de ces patients un nadir des CD4 bas, une immunodépression sévère prolongée et un antécédent de maladie classant sida. L'âge élevé est un autre facteur de risque [1,3,4].

Diagnostic

L'évolution est progressive, souvent lente, avec un tableau d'atteinte sous-corticale, soit un ralentissement psychomoteur, une baisse de la mémoire, des troubles de la concentration et de l'attention (troubles exécutifs). À un stade plus évolué, des troubles cognitifs prononcés avec répercussions sur les activités de la vie quotidienne ainsi que des troubles du comportement et moteurs constituent un tableau de démence véritable [1].
Dépister les troubles cognitifs liés à l'infection au VIH n'est pas aisé. Un questionnaire de dépistage au cours du suivi des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a été proposé [5,6]. Toute suspicion de troubles cognitifs doit conduire à effectuer un examen neurologique complet, une batterie de tests neuropsychologiques et une évaluation psychiatrique afin de rechercher une autre étiologie, typiquement un état dépressif qui peut se manifester par des troubles cognitifs sous-corticaux [2,6].
Une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire (PL) doivent être proposées, même si la virémie VIH est indétectable. En effet, eu égard à l'effet sanctuaire, il est possible qu'un patient présente une réplication du virus uniquement dans le SNC. Ces examens permettent aussi d'écarter d'autres diagnostics. Une immunodépression marquée doit faire rechercher activement une infection opportuniste, telle une toxoplasmose cérébrale, une leucoencéphalopathie multifocale progressive, plus rarement un lymphome primaire du SNC, une ventriculite à CMV ou une méningite à cryptocoque [1]. Une carence en vitamines du groupe B, une dysthyroïdie, une neurosyphilis, une maladie de Lyme, comme les autres causes de démences dégénératives ou vasculaire doivent être recherchées [1].
L'examen du liquide céphalorachidien (LCR) peut être normal, mais devant un tableau de troubles neurocognitifs liés au VIH, on retrouve volontiers une discrète pléiocytose du LCR (jusqu'à 20 cellules/mm^3, essentiellement mononucléées) et, surtout, une discrète hyperprotéinorachie ainsi qu'une synthèse intra-thécale d'immunoglobulines G.
L'IRM est un bon examen pour écarter un diagnostic différentiel comme une infection opportuniste mais n'a que très peu de valeur pour diagnostiquer un trouble neurocognitif lié au VIH, révélant parfois un hypersignal au niveau des noyaux gris centraux et de la substance blanche profonde sans corrélation avec l'importance des troubles cognitifs [1].

Traitement et prévention

Le traitement ARV est la pierre angulaire de la prise en charge des troubles neurocognitifs liés au VIH, avec pour objectif l'absence de réplication virale au niveau du SNC. Les patients non traités doivent donc être mis sous traitement ARV et ceux en échec thérapeutique doivent avoir une adaptation de celui-ci.
Une diminution sensible des symptômes doit être observée en 4 à 8 mois. En cas d'échappement virologique au niveau du LCR, un génotype de résistance sur le LCR doit être effectué, même s'il a déjà été réalisé sur le plasma, et le traitement ARV doit être adapté en s'assurant d'une pénétration suffisante des molécules dans le LCR. En l'absence d'échappement virologique, l'intérêt de modifier le traitement ARV n'est pas démontré, bien que certains experts proposent de privilégier les ARV ayant une meilleure pénétration dans le SNC [1,3,4]. Dans tous les cas, l'adhésion au traitement doit être renforcée. Le traitement des comorbidités et l'éviction des causes toxiques suspectées sont également requis : facteurs de risque cardiovasculaires, troubles métaboliques, dysfonction hépatique, pathologies psychiatriques, ARV potentiellement impliqués (éfavirenz ou dolutégravir par exemple) [1].

Toxoplasmose cérébrale

Épidémiologie

La toxoplasmose cérébrale est la cause la plus fréquente des masses intracérébrales chez les PVVIH. La réactivation cérébrale de *Toxoplasma gondii* est la plus courante, mais il existe aussi des réactivations médullaires, oculaires, cardiaques, pulmonaires et musculaires. Elle survient chez 26 à 38 % des patients séropositifs pour *T. gondii* dans les 2 ans suivant le début du stade sida [7]. La prévalence des IgG anti-*Toxoplasma* est de 50 à 80 % en Europe et en Afrique [8].

Physiopathologie et facteurs de risque

T. gondii est un protozoaire intracellulaire existant sous trois formes : les tachyzoïtes, forme réplicative responsable de l'infection active, les bradyzoïtes, responsables de la latence, et les oocystes, forme infectante, éliminée dans les fèces des chats. L'homme se contamine par l'ingestion soit d'oocystes contaminant l'environnement (litière des chats, légumes mal lavés) ou les fruits de mer, soit de bradyzoïtes contenus dans la viande insuffisamment cuite [7]. Les sujets les plus à risque de toxoplasmose cérébrale sont les patients séropositifs pour la toxoplasmose ayant moins de 100 CD4/mm^3 et n'ayant pas de prophylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprime [7,8].

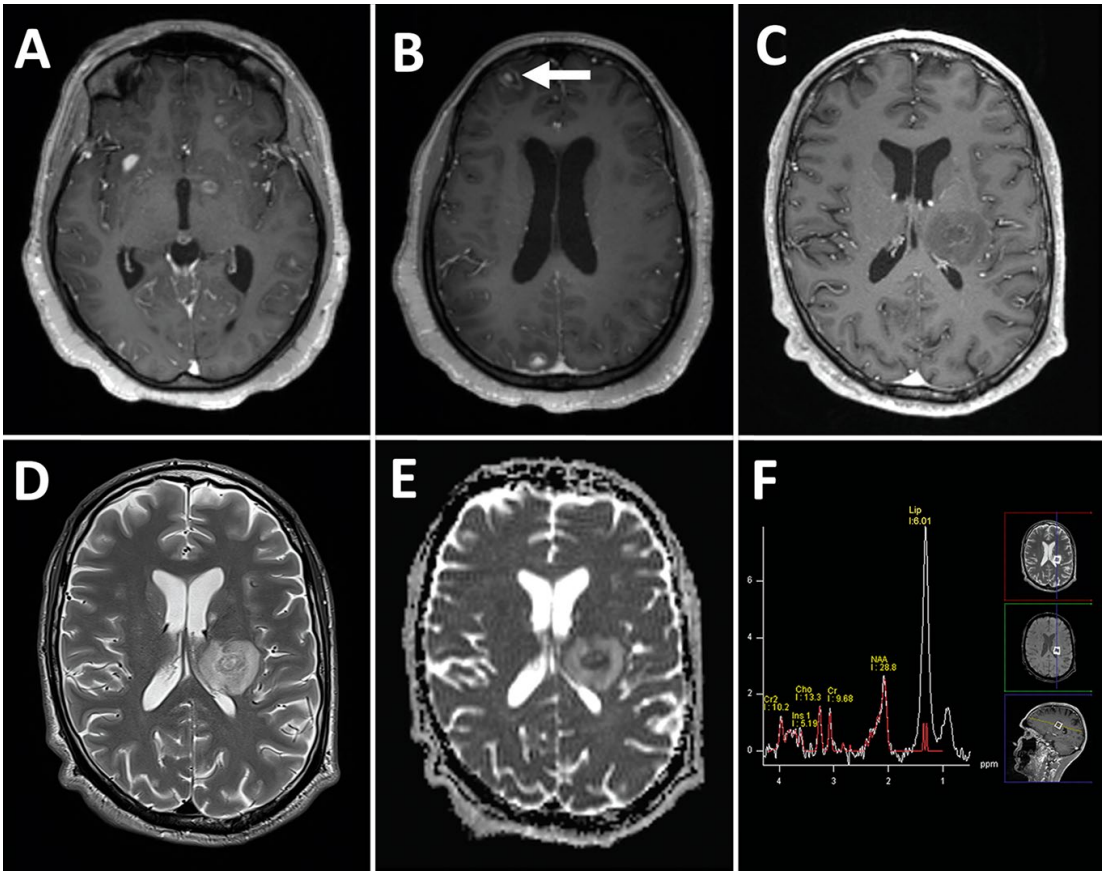
Diagnostic

Les signes cliniques les plus fréquents sont céphalées, signes déficitaires (mono ou hémiparésie), atteinte des nerfs crâniens, crises d'épilepsie, troubles de la conscience et fièvre. Les présentations encéphalitiques avec fièvre, syndrome méningé et encéphalopathie sont plus rares, de même que la choriorétinite, la pneumonie ou les atteintes multi-systémiques [7,8].
La sérologie est presque toujours positive en IgG. Ainsi, devant une masse cérébrale chez un PVVIH ayant moins de 100 CD4/mm^3, la probabilité *a priori* qu'il s'agisse d'une toxoplasmose cérébrale est de 78 % si la sérologie sanguine est positive, contre 6 % si elle est négative [8,9].
L'imagerie cérébrale (*figure 1*) réalisée en urgence met en évidence des lésions situées préférentiellement à la jonction des substances grise et blanche, au niveau des noyaux gris centraux ou au niveau thalamique. Au scanner, les lésions sont isodenses par rapport à la substance grise ou hyperdenses si hémorragiques. L'injection de produit de contraste révèle une prise annulaire du contraste et un œdème périlésionnel donnant une image en cocarde. L'IRM, plus sensible, permet fréquemment la visualisation de multiples petites lésions.

Le principal diagnostic différentiel est le lymphome cérébral, l'imagerie ne permettant pas toujours de trancher. Une PCR EBV positive dans le LCR est en faveur de ce dernier [10].
Le diagnostic de certitude est établi par la mise en évidence du parasite sur une biopsie cérébrale, ou par PCR pour l'ADN codant pour *T. gondii* dans le LCR. En pratique, cependant, lorsque sont compatibles la clinique et l'imagerie, surtout en présence d'anticorps IgG toxoplasmiques positifs, un diagnostic probable est retenu, même devant une PCR négative. En effet, si la spécificité de cet examen est très bonne (> 96 %), sa sensibilité

est mauvaise, d'environ 50 % [7,8,11]. En cas de diagnostic de toxoplasmose cérébrale probable, c'est une réponse clinique et radiologique dans les 10 à 14 jours du traitement spécifique institué en urgence qui permet la confirmation. En cas de non-réponse, une biopsie cérébrale doit être réalisée rapidement pour établir un diagnostic [7,8].

Figure 1 IRM encéphalique d'un patient atteint de toxoplasmose cérébrale



Patients présentant une toxoplasmose cérébrale inaugurale. De multiples lésions de taille variable atteignant les noyaux gris centraux et la jonction cortico-sous-corticale sont visibles en pondération T1 après injection de produit de contraste gadoliné (A-C). Ces lésions peuvent présenter un aspect solide ou annulaire à centre nécrotique réalisant une image en grelot ou « cible excentrée » (B, flèche) évocatrice du diagnostic mais non spécifique. Les lésions de plus grande taille (C-E), peuvent présenter plusieurs couches alternantes hypo et hyperintenses en pondération T2/FLAIR (D) réalisant un aspect de « cible concentrique ». Un important œdème péri-lésionnel vasogénique et une restriction de diffusion annulaire périphérique peuvent être observés sur les cartes de coefficient apparent de diffusion (E). L'évaluation en IRM spectroscopique permet de mettre en évidence un très large pic de lipides (F), ici à TE 135 ms, caractéristique.

Traitement et prévention

Le traitement de référence est l'association de pyriméthamine et de sulfadiazine (*tableau 1*). L'acide folinique prévient la toxicité hématologique de la pyriméthamine. Le traitement dure au minimum 6 semaines s'il y a une bonne réponse clinique et radiologique (réduction de taille et de prise de contraste des lésions et diminution de l'œdème) [5,12]. Chez les patients dont le diagnostic a été confirmé par la biopsie ou

par la détection de *T. gondii* dans le LCR et qui ne répondent pas au traitement, un traitement alternatif doit être proposé [8,12].

Tableau 1 Prophylaxie et traitement de la toxoplasmose cérébrale

Prophylaxie primaire Débuter si CD4 < 200/mm³ (prophylaxie conjointe de la pneumocystose). Arrêter si CD4 > 200/mm³ ou CD4 entre 100 et 200/mm³ et charge virale indétectable plus de 3 mois.	
	Remarques
SMX-TMP 3 × 160/800 mg/semaine ou 80/400 mg/j	Prophylaxie de référence, active sur PJP.
Atovaquone suspension 1 500 mg/j	Au cours d'un repas, active sur PJP.
Dapsone 200 mg/semaine + pyriméthamine 75 mg/semaine + acide folinique 25-30 mg/semaine	Dapsone : rechercher déficit en G6PD. Active uniquement sur PJP. Pyriméthamine utile seulement en cas de nécessité de prophylaxie antitoxoplasmique (CD4 < 100/mm³ + sérologie positive).
Traitement d'attaque ≥ 6 semaines + réponse clinique et radiologique	
Pyriméthamine 100 mg à J1 puis – 75 mg/j (≥ 60 kg) – 50 mg/j (< 60 kg) + sulfadiazine : – 2 × 3 000 mg/j (≥ 60 kg) – 2 × 2 000 mg/j (< 60 kg) + Acide folinique 15-30 mg/j	Traitement de référence. Surveiller la toxicité médullaire de la pyriméthamine (neutropénie). Prévenir la cristallurie secondaire à la sulfadiazine avec une bonne hydratation +/– alcalinisation des urines. La sulfadiazine prévient la pneumocystose.
SMX-TMP 10/50 mg/kg/j répartis en 2 prises IV/PO (max. 960/4 800 mg/j)	Permet un traitement IV quand la voie orale est impossible.
Pyriméthamine + clindamycine 4 × 600 mg/j PO/IV ou atovaquone 2 × 1 500 mg/j ou azithromycine 900-1 200 mg/j + acide folinique 15-30 mg/j	L'association pyriméthamine + clindamycine ne prévient pas la pneumocystose. Associer à une prophylaxie anti-PJP type aérosols de pentamidine. Atovaquone au cours d'un repas.
Sulfadiazine + atovaquone	Atovaquone au cours d'un repas.
Prophylaxie secondaire Arrêter si CD4 > 200/mm³ et virémie indétectable pendant 6 mois	
Pyriméthamine 25 mg/j + sulfadiazine 2 × 1 g/j ou clindamycine 3 × 600 mg/j ou atovaquone 1 500 mg/j + acide folinique 15 mg/j	L'association pyriméthamine + clindamycine ne prévient pas la pneumocystose. Associer à une prophylaxie anti-PJP type aérosols de pentamidine. Atovaquone au cours d'un repas
SMX-TMP 2 × 160/800 mg/j	

PJP : pneumonie à Pneumocystis jiroveci ; SMX-TMP : sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Le traitement anticonvulsivant ne doit être associé qu'en cas de comitialité actuelle ou ancienne et doit être poursuivi tout au long du traitement d'attaque [8,12]. La corticothérapie par dexaméthasone doit être utilisée uniquement en cas d'effet de masse caractérisé. Elle risque de rendre une éventuelle biopsie cérébrale ultérieure non contributive, dans l'hypothèse d'un lymphome primaire, en faisant disparaitre les cellules lymphomateuses de la biopsie [8,12].
Le traitement d'attaque est suivi d'une prophylaxie secondaire, généralement avec les mêmes molécules à doses réduites, et ce jusqu'à l'obtention de CD4 > 200/mm^3, associés à une virémie VIH indétectable pendant plus de 6 mois [5].
Le risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS en anglais) est faible au cours de la toxoplasmose cérébrale et ne doit pas conduire à retarder la mise en place du traitement ARV, qui doit être débuté dans les 2 semaines suivant le diagnostic de l'infection par le VIH [8,12].
La prophylaxie primaire de la toxoplasmose cérébrale est détaillée dans le *tableau 1* [5,8,12].

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

Épidémiologie

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est induite par le polyomavirus JC (JCV). C'est une infection ubiquitaire avec une séroprévalence d'environ 54 % chez l'adulte ; l'ADN du virus est détecté dans les urines de 20 à 30 % des adultes immunocompétents. Avant l'avènement des ARV combinés, la LEMP survenait chez 3 à 7 % des patients en stade sida, avec une issue généralement fatale. Elle survient plus rarement chez les patients contrôlés sous ARV [8,13,14].

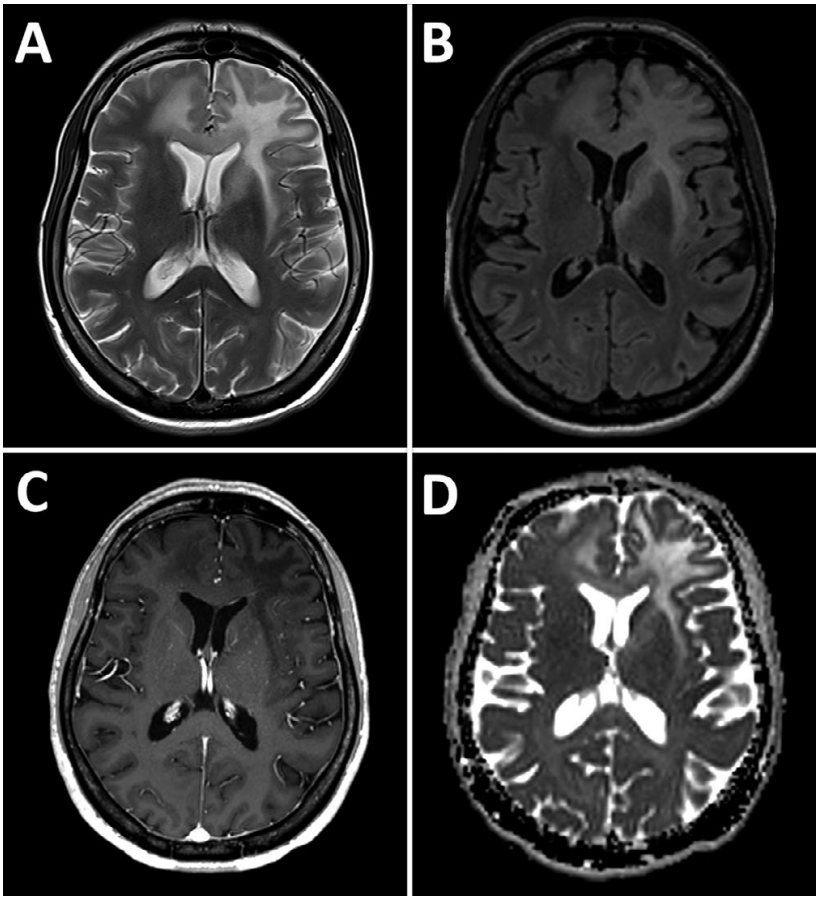
Physiopathologie et facteurs de risque

La primo-infection par le JCV survient dans l'enfance, est asymptomatique et, par la suite, le virus se dissémine de façon hématogène vers différents sites dont les reins et la moelle osseuse. Sa présence en tant que virus latent dans le cerveau est discutée. Au cours d'une immunodépression, le JCV exprime son neurotropisme et se réplique de manière lytique dans les oligodendrocytes et, dans une moindre mesure, les astrocytes, provoquant une démyélinisation importante, d'où le nom de LEMP [13,15].

Diagnostic

De nombreuses manifestations neurologiques sont possibles, en particulier des troubles cognitifs rapidement progressifs, des troubles de la vision, des troubles sensitivo-moteurs et de la coordination, etc. Une comitialité peut survenir chez 18 % des patients.
L'imagerie cérébrale (*figure* 2) est évocatrice en présence de plages de démyélinisation, généralement multiples, bilatérales, situées préférentiellement en zone sous-corticale ou périventriculaire, mais pouvant volontiers affecter aussi la fosse postérieure. Elles apparaissent à l'IRM en hypersignal T2 et FLAIR. Dans la LEMP classique, ces lésions ne se rehaussent pas après administration de contraste [8,15].

Figure 2 IRM cérébrale d'un patient atteint de leucoencéphalopathie multifocale progressive



Patient de 41 ans présentant une LEMP inaugurale. En pondération T2 (A) et FLAIR (B), de larges plages hyperintenses sont visibles au sein de la substance blanche sous-corticale, touchant les fibres en U, de topographie frontale bilatérale mais asymétrique. En l'absence d'IRIS, ces lésions ne prennent pas le contraste (C) et ne présentent le plus souvent pas de restriction de diffusion (D).

Le diagnostic est évoqué devant des éléments cliniques et radiologiques compatibles. La confirmation peut être obtenue par la détection de l'ADN codant pour JCV par PCR dans le LCR. Sa sensibilité est de 70 à 90 % chez les patients hors ARV et de 60 % chez les patients traités [8,9,16,17]. La PCR du JC virus dans le sang a une sensibilité de moins de 40 % mais une bonne spécificité (92 %). Une biopsie cérébrale peut être nécessaire pour confirmer la LEMP en cas d'échec de détection de JCV sur deux échantillons de LCR [8]. La LEMP peut également survenir ou s'aggraver dans les semaines ou mois suivant l'initiation des ARV, dans le cadre de la reconstitution immunitaire (LEMP inflammatoire ou LEMP-IRIS). Elle prend alors une forme inflammatoire avec à l'imagerie une prise de contraste, de l'œdème et un effet de masse. L'évolution clinique peut être plus rapide, mais le pronostic à long terme est souvent bon, cette forme témoignant de la capacité du patient à restaurer une réponse immunitaire contrôlant le JCV [5,8,15].

Traitement

Le traitement consiste en la restauration de l'immunité cellulaire sous ARV. Malgré des résultats *in vitro* plus ou moins encourageants, aucun traitement se prétendant spécifique du JCV (cidofovir, méfloquine, mirtazapine, etc.) n'a démontré d'efficacité dans de

multiples petites études cliniques. Les ARV doivent être initiés immédiatement chez les patients non traités ou adaptés en cas d'échec de traitement. Les inhibiteurs de l'intégrase, permettant une reconstitution immunitaire rapide, doivent être favorisés. Chez les patients contrôlés sous ARV, le traitement doit être poursuivi [5,8,12,15].
Pour la LEMP-IRIS avec aggravation clinique en relation avec un effet de masse, une corticothérapie haute dose est recommandée, par exemple méthylprednisolone 1 g/j IV pendant 3 à 5 jours, suivi de prednisone 1 mg/kg/j *per os* avec une décroissance sur 1 à 6 semaines, sans interruption des ARV. Une simple prise de contraste, dans le contexte d'une reconstitution immunitaire, ne justifie pas un traitement par corticostéroïdes qui doit être réservé aux formes à risque d'engagement cérébral [5,8,12].
L'évolution sous traitement est évaluée par la clinique et l'IRM. Cette dernière doit être répétée en cas d'aggravation clinique ou après 6 à 8 semaines en cas d'amélioration ou stabilisation. Si la PCR pour JCV dans le LCR est initialement positive, la décroissance du virus peut éventuellement être mesurée comme un marqueur de réponse favorable. L'échec de traitement est défini par une progression clinique et une détection persistante du JCV (ou absence de diminution nette) dans les 3 mois suivant l'initiation des ARV. En cas d'échec virologique, le traitement ARV doit être réévalué [5,8]. Récemment, de bons résultats ont été obtenus avec l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-PD1 nivolumab et pembrolizumab, majoritairement chez des patients non porteurs du VIH.
La recherche de molécules anti-JCV s'étant avérée décevante, c'est la piste d'aide à la reconstitution immunitaire qui semble la plus prometteuse [17,18].

Cryptococcose neuroméningée

Épidémiologie

La cryptococcose est généralement causée par *Cryptococcus neoformans*, levure encapsulée retrouvée de façon ubiquitaire dans l'environnement (plus rarement *C. gattii*) [8]. Elle reste une cause importante de mortalité dans les pays à faible revenus et à haute prévalence du VIH, causant 15 % de la mortalité attribuable au sida au niveau mondial [19].

Physiopathologie et facteurs de risque

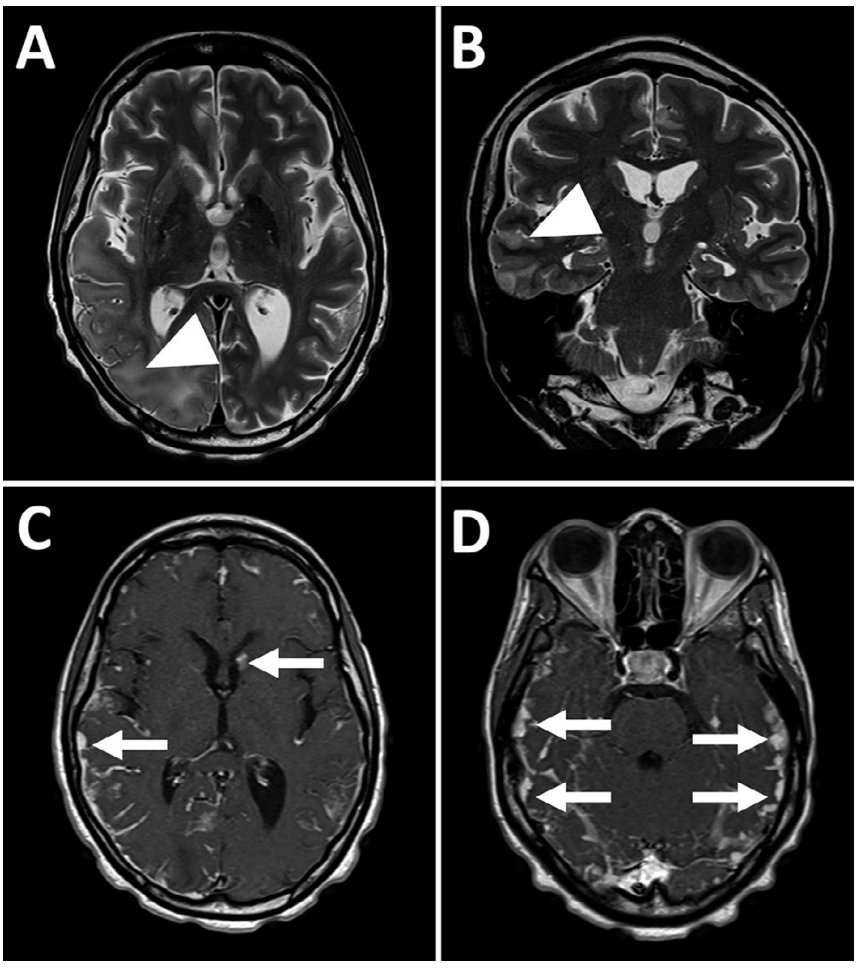
La contamination se fait par l'inhalation des levures, mais cause rarement une maladie invasive significative dans la population générale. La cryptococcose correspond probablement à une réactivation d'une infection latente acquise des années auparavant chez un sujet immunodéprimé et touche principalement les patients ayant des CD4 < 100/mm^3 [19,20].

Diagnostic

La manifestation la plus fréquente de la cryptococcose disséminée est une méningo-encéphalite subaiguë. Plus rarement, elle touche les poumons, la peau, les os et les ganglions. Les symptômes les plus fréquents sont l'apparition sur une à deux semaines d'une fièvre parfois peu importante, de céphalées et d'une altération de l'état général. Les signes d'atteinte neuroméningée et d'hypertension intracrânienne peuvent être retrouvés, mais le méningisme n'est présent que dans 1/4 à 1/3 des cas [8,19,20].
Un dépistage par recherche d'antigènes cryptococciques (AgCr) sériques doit être réalisé lors de tout nouveau diagnostic de VIH avec CD4 < 100/mm^3 ou en cas de suspicion clinique.

L'AgCr sérique est généralement positif au cours de la cryptococcose neuroméningée et dans les formes extra-cérébrales, et il peut être positif plusieurs mois avant l'apparition des symptômes. Les hémocultures sont positives chez 55 % des patients présentant une cryptococcose neuroméningée [5,8,20].
En cas de test sanguin positif ou chez tout patient symptomatique, une PL est nécessaire. La pression d'ouverture est typiquement augmentée (> 20 cmH_2O). L'analyse du LCR objective une pléiocytose lymphocytaire souvent modérée, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. Une coloration directe à l'encre de Chine ou à la coloration de Gram permet d'identifier des levures encapsulées chez 60 à 80 % des patients avec une culture positive. L'examen direct est moins sensible que l'AgCr dans le LCR, généralement positif et donnant des résultats très rapides. La culture du LCR est positive dans 95 % des cas, dans les 7 jours [8,19,20].
L'imagerie cérébrale (*figure 3*) (scanner ou préférentiellement IRM) peut objectiver une dilatation des espaces de Virchow-Robin, des cryptococcomes, des infarctus lacunaires ou corticaux, des pseudo-kystes et une hydrocéphalie [20,21].

Figure 3 IRM cérébrale d'un patient atteint de cryptococcose neuroméningée



Patiente de 34 ans présentant une récidive de cryptococcose neuroméningée. En pondération T2, de multiples lésions corticales hyperintenses associées à un œdème sous-cortical sont présentes (A et B, têtes de flèche), ici avec une prédominance temporale droite. L'injection de produit de contraste gadoliné (C et D) permet de mieux délimiter le contour de ces lésions réhaussantes (flèches) situées dans le cortex et dans les noyaux gris centraux le long des leptoméninges.

Traitement et prévention

Le traitement repose sur trois piliers : les antifongiques, le contrôle de la pression intracrânienne et la reconstitution immunitaire par les ARV [8].
Le traitement antifongique (*tableau 2*) se déroule en trois phases : initiation, consolidation et maintenance. Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B seront privilégiées par rapport à l'amphotéricine B désoxycholate, plus toxique. L'association en phase d'induction d'amphotéricine B à la flucytosine (5FC) a montré une diminution de la mortalité. Les traitements préventifs sont également présentés dans le *tableau 2*.

Tableau 2 Prophylaxies et traitements de la cryptococcose neuroméningée

<table>
<tr><td colspan="2">Prophylaxie primaire
Si CD4 < 100/mm³, région à haute prévalence et non disponibilité de la détection d'AgCr :
fluconazole 100 mg/j PO 1 an ou jusqu'à CD4 > 200/mm³</td></tr>
<tr><td colspan="2">Traitement empirique de la cryptococcose non méningée
AgCr sérique positif, pas d'atteinte neuroméningée (asymptomatique, LCR négatif) :
fluconazole 800 mg/j PO 2 semaines puis traitement de consolidation et de maintenance.
Différer l'introduction des ARV de 2 semaines.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Atteinte méningée
Phase d'initiation : 2 semaines minimum puis PL : si LCR stérile, relais par phase de consolidation.</td></tr>
<tr><td>Traitement</td><td>Remarques</td></tr>
<tr><td>AmBL IV 3 mg/kg/j
+ 5FC PO 4 × 25 mg/kg/j ou IV 75 mg/kg/j</td><td rowspan="4">Diminuer la posologie de 5FC de 50 % pour chaque baisse de 50 % de la fonction rénale.
Adapter à la concentration sérique de 5FC (après 3 à 5 doses, 2 h après la dernière prise. Cible entre 25 et 100 mg/L).
Suivi : fonction rénale, électrolytes (potassium, magnésium) et formule sanguine × 2/semaine.</td></tr>
<tr><td>AmBD IV 1 mg/kg/j + 5FC 7 j
Puis fluconazole 1 200 mg/j 7 j</td></tr>
<tr><td>Fluconazole PO 1 200 mg/j + 5FC</td></tr>
<tr><td>AmBD IV 1 mg/kg/j + Fluconazole PO 1 200 mg/j</td></tr>
<tr><td colspan="2">Phase de consolidation : fluconazole PO 400 mg/j 8 semaines (dose de charge de 800 mg)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Phase de maintenance/prophylaxie secondaire : fluconazole 200 mg/j ⩾ 12 mois + charge virale indétectable + CD4 ⩾ 100/mm³ (200/mm³ si charge virale indisponible) pendant 3 mois</td></tr>
</table>

5FC : flucytosine ; AgCr : antigène cryptococcique ; AmBD : amphotéricine B désoxycholate ; AmBL : amphotéricine B liposomale ; ARV : antirétroviraux ; LCR : liquide céphalorachidien ; PL : ponction lombaire.

L'hypertension intracrânienne doit toujours être recherchée initialement et au cours de l'évolution en cas de réapparition des symptômes. En cas de pression d'ouverture augmentée, un drainage à l'aide de PL évacuatrices quotidiennes (20 à 30 ml) doit être effectué. L'objectif est de ramener la pression à moins de 20 cmH_2O ou de la diviser par deux si elle est très élevée. Si cela se révèle insuffisant, un drain lombaire ou ventriculaire doit être mis en place [5,8,19].
La reconstitution immunitaire par le traitement ARV est nécessaire pour obtenir une réponse à long terme. Néanmoins, le risque d'IRIS est important (environ 30 %) et doit faire différer l'initiation des ARV de 4 à 6 semaines [5,8,12,19,22]. L'IRIS se manifeste par une aggravation clinique malgré un traitement efficace sur le plan microbiologique. Les

antifongiques et les ARV doivent être poursuivis et la pression intracrânienne contrôlée. En cas de signes de gravité ou d'échec des mesures précédentes, une corticothérapie de courte durée peut être initiée [8,19,20].

Atteintes neurologiques à cytomégalovirus

Épidémiologie

La plupart des PVVIH ont une sérologie compatible avec une ancienne infection CMV. Avant l'avènement des ARV, 30 % des patients en stade sida présentaient une rétinite à CMV (atteinte la plus fréquente) au cours de l'évolution de la maladie. Depuis, l'incidence d'une atteinte d'organe à CMV a diminué de plus de 95 % [8].

Physiopathologie et facteurs de risque

Dans le contexte d'une infection par le VIH, la maladie à CMV est dans la plupart des cas liée à une réactivation d'une infection latente, ou à une nouvelle infection par une souche différente. Elle est en général associée à une immunodépression profonde avec des CD4 < 50/mm^3. La présence d'une autre infection opportuniste, une virémie à CMV élevée et une virémie à VIH > 100 000/mL sont les autres facteurs de risque de développer une maladie à CMV. L'atteinte neurologique liée au CMV est en général associée à d'autres atteintes d'organes, en particulier la rétinite qui doit toujours être recherchée [8,23].
Les atteintes neurologiques liées au CMV peuvent être encéphalitiques, myéloradiculaires et plus rarement vasculaires, provoquant des accidents vasculaires cérébraux. Non traitée, l'évolution de l'encéphalite est mortelle. Des neuropathies périphériques de types mononeuropathies multiples ont également été décrites [23].

Diagnostic

L'atteinte encéphalitique se présente comme une encéphalopathie d'évolution subaiguë, mais plus rapide que l'encéphalite VIH, avec de la fièvre, des troubles de la conscience pouvant évoluer vers un tableau démentiel puis un coma. Une ventriculite peut être associée, avec des signes de rhombencéphalite se présentant par une atteinte des paires crâniennes.
L'analyse du LCR montre une pléiocytose lymphocytaire et, de façon inconstante, une hypoglycorachie ainsi qu'une discrète hyperprotéinorachie. La détection moléculaire de l'ADN codant pour le CMV dans le LCR apporte un argument supplémentaire, renforcé si la virorachie est supérieure à la virémie. Une PCR ou une recherche antigénique du CMV négative dans le sang n'exclut pas l'atteinte neurologique. De plus, pour le diagnostic d'une atteinte d'organe à CMV, la valeur prédictive positive de la PCR ou de la détection antigénique dans le sang est faible [8,23].
L'imagerie cérébrale peut montrer une atrophie, une atteinte non spécifique de la substance blanche, une prise de contraste périventriculaire et, parfois, un effet de masse avec œdème et prise de contraste.

Les polyradiculites et polyradiculomyélites à CMV sont d'évolution subaiguë ascendante, avec des faiblesses des membres inférieurs, des radiculalgies, des paresthésies

et déficits sensitifs ainsi que des troubles sphinctériens. L'analyse du LCR montre de façon inconstante une pléiocytose à prédominance de polynucléaires, une hypoglycorachie et une hyperprotéinorachie. La détection du CMV dans le LCR renforce la suspicion diagnostique, et l'imagerie peut retrouver une prise de contraste au niveau radiculaire et du cône terminal [8,10,23,25].

Traitement et prévention

Le traitement des atteintes neurologiques centrales, de par leur gravité et la nécessité d'assurer des concentrations d'antiviraux dans le LCR, associe le ganciclovir 2 × 5 mg/kg/j IV et le foscarnet 2 × 90 mg/kg/j IV plusieurs semaines, jusqu'à amélioration clinique significative.
Le cidofovir est une alternative en cas d'intolérance aux autres traitements, à la dose de 5 mg/kg/semaine IV pendant 2 semaines puis toutes les 2 semaines, associé au probénécide en prévention de la néphrotoxicité. Cependant, s'il a été validé en traitement de la rétinite, le cidofovir n'a pas été évalué pour les atteintes neurologiques. Pour les atteintes périphériques peu sévères, le valganciclovir (2 × 900 mg/j) ou une monothérapie IV de ganciclovir ou de foscarnet peuvent être envisagés [5,8,26].
La prophylaxie secondaire doit être poursuivie jusqu'à obtention de CD4 > 100/mm^3 et d'une charge virale VIH indétectable plus de 3 mois. Le valganciclovir 900 mg/j au cours d'un repas sera utilisé en première intention (alternatives : ganciclovir 5 mg/kg/j IV 5 j/semaine ; foscarnet 90-120 mg/kg/j IV 5 j/semaine ; cidofovir 5 mg/kg/2 semaines avec probénécide) [5,8,12].
Les ARV doivent être débutés dans les 2 semaines suivant le traitement d'induction du CMV.
La prévention d'une atteinte d'organe à CMV passe par la reconstitution immunitaire (CD4 > 100/mm^3) *via* le traitement ARV. Bien qu'une virémie à CMV prédise une mortalité augmentée, un traitement préemptif n'est pas recommandé car il n'a pas montré d'efficacité. Devant des CD4 < 50/mm^3, un fond d'œil à la recherche de rétinite doit être répété tous les 3 mois pour une prise en charge précoce [8,12].

Atteintes médullaires

Épidémiologie

Les séries autopsiques retrouvent environ 50 % d'atteintes médullaires au stade sida. Certaines sont anecdotiques et ne seront pas détaillées dans ce chapitre : myélite transverse, atteinte du motoneurone associée au VIH (mimant une sclérose latérale amyotrophique), atteintes médullaires secondaires à une autre infection (CMV, HSV, VZV, syphilis et tuberculose) ou de cause tumorale (lymphome).
La myélopathie vacuolaire est l'atteinte médullaire la plus fréquente chez les PVVIH et survient à un stade avancé [24,27,28].

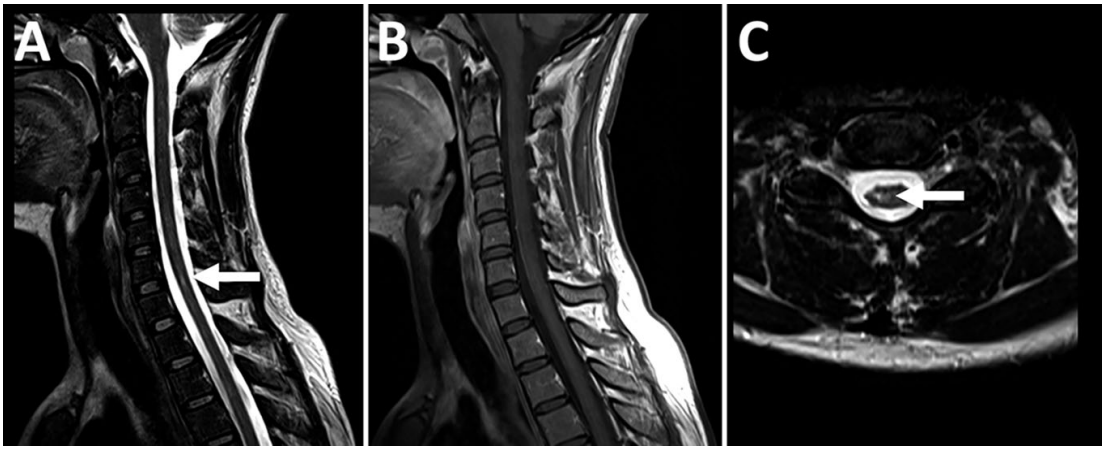
Physiopathologie et facteurs de risque

Au cours de la myélopathie vacuolaire, l'histologie objective une vacuolisation de la gaine de myéline avec une infiltration de macrophages au niveau des cornes dorsales et latérales de la moelle thoracique. Ces lésions peuvent évoluer vers une démyélinisation complète puis une atteinte axonale. La physiopathologie est mal connue [24,27,28].

Diagnostic

Les symptômes principaux de la myélopathie vacuolaire sont une paraparésie spastique d'évolution subaiguë, pouvant mener à une ataxie sévère à la marche ainsi qu'à des troubles sphinctériens. On trouve à l'examen clinique une hyperréflexie, un signe de Babinski et une sensibilité profonde altérée. Le diagnostic est clinique.
L'analyse du LCR peut être normale ou révéler une discrète pléiocytose lymphocytaire et une discrète hyperprotéinorachie. Elle permet d'éliminer les autres causes de myélopathie non compressive d'origine virale (CMV, HSV, VZV, HTLV-1). L'IRM (*figure 4*) peut être normale ou montrer une atrophie médullaire avec un hypersignal T2 [24,27,28].

Figure 4 IRM médullaire d'un patient atteint de myélopathie vacuolaire



Patiente de 37 ans ayant une infection par le VIH traitée, présentant une spasticité isolée des membres inférieurs avec hyperréfléxie. L'IRM médullaire cervicale réalisée montre une lésion focale du cordon médullaire, hyperintense en vue T2 sagittale située à l'étage C6-C7 (A, flèche), sans prise de contraste (B). En vue axiale, la lésion est centrée sur le cordon médullaire latéral droit (C). En l'absence d'infection opportuniste sous-jacente cette lésion correspond à une myélopathie vacuolaire associée au VIH.

Traitement

Le traitement ARV peut permettre une régression des symptômes. D'autres traitements ont été proposés mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Il s'agit de la L-méthionine, de la vitamine B12 et des immunoglobulines polyvalentes [24,27,28].

Neuropathies périphériques

Épidémiologie

La polyneuropathie distale symétrique (PDS) est l'atteinte la plus fréquente des neuropathies périphériques liées au VIH. Sa prévalence est estimée à 35 % chez les PVVIH [29,30].
Nous ne développerons pas les autres atteintes périphériques rares telles que les polyneuropathies inflammatoires démyélinisantes aiguës ou chroniques, les mononévrites multiples pouvant survenir à tous les stades ni les polyradiculites, généralement en lien avec une infection par le CMV [27,29].

Physiopathologie et facteurs de risque

La PDS associée au VIH est une perte des petites fibres sensitives distales, avec atteinte des axones, qu'ils soient ou non myélinisés. Au cours de la période précédant les traitements ARV hautement actifs, la survenue de la PDS était corrélée au degré d'immunosuppression, avec comme facteurs de risque d'apparition et de sévérité le pic de charge virale et le nadir de CD4. La persistance d'une prévalence élevée de PDS malgré des traitements efficaces pourrait être due à la persistance d'une inflammation chronique ou à un mécanisme de reconstitution immunitaire.
Les facteurs de risque actuels sont le vieillissement, une grande taille, la durée d'infection par le VIH et, du fait d'une espérance de vie prolongée, des cofacteurs tels que les toxicités médicamenteuses ou non médicamenteuses et les comorbidités comme le diabète et une hypertriglycéridémie. Les anciens inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse comme la stavudine ou la didanosine étaient aussi associés à la survenue de PDS [27,29,30].

Diagnostic

Cliniquement, la PDS associée au VIH se manifeste par des paresthésies fréquemment douloureuses, avec des sensations de brûlure touchant les extrémités des membres inférieurs d'évolution ascendante. L'installation est progressive sur plusieurs semaines ou mois. L'examen clinique retrouve un déficit sensitif global (thermoalgésique, épicritique et de la sensibilité profonde) avec une diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux achilléens. La faiblesse musculaire distale est rare [27,29,30].
Le diagnostic est clinique. L'électroneuromyogramme (ENMG) est utile en cas de présentation atypique à la recherche de diagnostics différentiels (polyradiculonévrite…). Il permet d'objectiver une polyneuropathie axonale sensitivomotrice. Le bilan biologique recherchera des facteurs favorisants et d'autres étiologies (hépatite C, carence en vitamines B9 et B12, diabète, dysthyroïdie, insuffisance rénale, gammapathies monoclonales, syphilis…). Au cours de la phase précoce, la biopsie cutanée pour l'exploration de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques est plus sensible que l'ENMG. La biopsie du nerf sural est peu utilisée [27,29,30].

Traitement

Le traitement ARV diminue le risque d'apparition de PDS mais, une fois celle-ci installée, il n'est pas certain qu'il permette une amélioration. L'éviction des drogues et médicaments neurotoxiques ainsi que la correction des facteurs de risques et des carences sont requises. Le traitement est aussi symptomatique, avec utilisation des molécules agissant sur les douleurs neuropathiques (antiépileptiques et antidépresseurs en particulier) [27,29,30].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Eggers C, Arendt G, Hahn K, *et al.* HIV-1-associated neurocognitive disorder: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2017;264:1715-27.

[2] Antinori A, Arendt G, Becker JT, *et al*. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.

[3] Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders: A changing pattern. *Future Neurol* 2011;6:81-95.

[4] Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137-42.

[5] European AIDS Clinical Society Guidelines v9.1 Octobre 2018. [Internet] http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

[6] Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24:1243-50.

[7] Marra CM. Central nervous system infection with Toxoplasma gondii. *Handb Clin Neurol* 2018;152:117-22.

[8] National Institutes of Health. AIDSinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. [Internet] https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

[9] Antinori A, Ammassari A, De Luca A, *et al.* Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687-94.

[10] Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006;61:393-401.

[11] Cinque P, Scarpellini P, Vago L, *et al.* Diagnosis of central nervous system, complications in HIV-infected patients: Cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997;11:1-17.

[12] Conseil national du sida et des hépatites virales. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[13] Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, *et al*. John Cunningham virus: An overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Microbiol* 2018;41:179-86.

[14] Gorelik L, Lerner M, Bixler S, *et al.* Anti-JC virus antibodies: Implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295-303.

[15] Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;60:162-73.

[16] Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, *et al.* Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2005;43:4175-7.

[17] Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, *et al.* Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019;380:1597-605.

[18] Walter O, Treiner E, Bonneville F, *et al.* Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with nivolumab. *N Engl J Med* 2019;380:1674-6.

[19] Guidelines for the Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Supplement to the 2016 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531449/

[20] Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, *et al.* Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2017;13:13-24.

[21] Offiah CE, Naseer A. Spectrum of imaging appearances of intracranial cryptococcal infection in HIV/AIDS patients in the anti-retroviral therapy era. *Clin Radiol* 2016;71:9-17.

[22] Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, *et al*. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD009012.

[23] Marra CM. Other central nervous system infections: Cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis, and Treponema pallidum. *Handb Clin Neurol* 2018;152:151-66.

[24] Levin SN, Lyons JL. HIV and spinal cord disease. *Handb Clin Neurol* 2018;152:213-27.

[25] Miller RF, Lucas SB, Hall-Craggs MA, *et al.* Comparison of magnetic resonance imaging with neuropathological findings in the diagnosis of HIV and CMV associated CNS disease in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:346-51.

[26] Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, *et al.* Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14:517-24.

[27] Siddiqi OK, Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus type 1 and opportunistic infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015. pp. 1574-89.

[28] Di Rocco A, Simpson DM. AIDS-associated vacuolar myelopathy. *AIDS Patient Care STDs* 1998;12:457-61.

[29] Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:521-6.

[30] Evans SR, Ellis RJ, Chen H, *et al*. Peripheral neuropathy in HIV: Prevalence and risk factors. AIDS 2011;25:919-28.

Atteintes du tube digestif

Jean-Luc Meynard, Jérôme Pacanowski

Les atteintes du tube digestif sont fréquentes chez les personnes infectées par le VIH. Leur spectre a été considérablement modifié depuis l'avènement des antirétroviraux (ARV), mais elles peuvent encore s'observer chez les patients arrivant à un stade très évolué de la maladie ou en rupture de soins. En cas d'immunodépression majeure, les principales causes des atteintes digestives sont les infections opportunistes et les tumeurs, alors que chez le patient dont la charge virale est contrôlée, les effets secondaires digestifs des ARV et les manifestations non spécifiques de l'infection par le VIH sont au premier plan.

Atteintes de l'œsophage

Les atteintes de l'œsophage peuvent se révéler par différentes plaintes fonctionnelles : douleurs (odynophagie, douleur rétrosternale), dysphagie, nausées et vomissements, ou amaigrissement lorsque l'atteinte est durable.
L'approche diagnostique diffère selon le degré du déficit immunitaire :

- chez un patient sous ARV et dont le déficit immunitaire a été restauré, la probabilité d'une infection opportuniste classant sida est faible. On recherche à l'interrogatoire la notion de prise de médicaments pouvant être à l'origine d'ulcérations œsophagiennes (cyclines, bisphophonates), l'existence de signes témoignant d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) et la notion de facteurs favorisants d'un cancer de l'œsophage (consommation de tabac et d'alcool). En cas de symptômes évidents de RGO, un traitement empirique par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est envisageable, en tenant compte du risque d'interaction médicamenteuse avec certains ARV (par exemple contre-indication des IPP avec la rilpivirine et l'atazanavir non boosté, nécessité de respecter un délai de 12 heures entre la prise d'IPP et d'atazanavir boosté et d'effectuer un contrôle pharmacologique). L'indication de l'endoscopie digestive haute doit être large afin de ne pas méconnaître une œsophagite peptique ou un cancer de l'œsophage ;
- chez un patient profondément immunodéprimé, les étiologies des atteintes œsophagiennes sont dominées par la candidose, par les œsophagites ulcérées d'origine virale (CMV, VIH, HSV) et par des tumeurs (maladie de Kaposi, lymphome, cancer de l'œsophage). Une localisation œsophagienne d'une maladie opportuniste disséminée (tuberculose, mycobactérie atypique, histoplasmose) est une éventualité rare mais possible. Il faut rechercher une atteinte bucco-pharyngée (candidose, maladie de Kaposi) ainsi que des signes extra-digestifs (maladie de Kaposi, rétinite, fièvre) pouvant orienter la démarche diagnostique.

Candidose œsophagienne

La candidose œsophagienne est l'une des principales infections opportunistes digestives. *Candida albicans* est une levure commensale de l'oro-pharynx qui devient pathogène lorsque les défenses de l'hôte sont altérées. La présence d'une candidose sans contexte particulier doit conduire à dépister une infection par le VIH.

Elle se manifeste généralement par une dysphagie, plus rarement une odynophagie (pas d'ulcération profonde) pouvant conduire à une anorexie et à un amaigrissement. Ces symptômes sont d'autant plus évocateurs en présence d'une candidose oro-pharyngée. Devant une candidose buccale, il n'est pas indispensable de réaliser d'emblée une endoscopie digestive haute [1] ; en revanche, celle-ci sera pratiquée en l'absence de candidose oro-pharyngée ou en cas d'échec d'un traitement antifongique empirique par fluconazole. Les lésions endoscopiques consistent en un enduit blanchâtre sous forme de mottes ou plaques friables, parfois confluentes et souvent étendues à tout l'œsophage (mais prédominantes à l'œsophage supérieur par extension descendante d'une candidose buccale), adhérant à une muqueuse érythémateuse et parfois ulcérée. Le diagnostic macroscopique ne pose habituellement pas de problème. Des biopsies peuvent être réalisées et mettre en évidence des levures et des filaments mycéliens invasifs. La culture permet d'identifier l'espèce en cause (le plus souvent *C. albicans*) et de déterminer la sensibilité aux azolés. Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne.
Le traitement de première ligne de la candidose oro-pharyngée repose sur le fluconazole à la posologie de 100 mg/j pendant 7 à 14 jours [2]. 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.
La 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. La forme intraveineuse est disponible en cas de dysphagie sévère ou de vomissements. L'itraconazole, 200 mg/j en solution orale, est un traitement de deuxième intention.
Dans les candidoses oro-pharyngées ou œsophagiennes réfractaires, il est nécessaire de réaliser un prélèvement mycologique pour identifier l'espèce responsable et tester *in vitro* sa sensibilité au fluconazole. Les alternatives thérapeutiques sont l'itraconazole (200 à 600 mg/j en solution orale à jeun), le posaconazole (100 mg × 2/j en suspension buvable à administrer avec un aliment gras et non sous forme de comprimés), le voriconazole en comprimés (400 mg × 2/j le premier jour, puis 200 mg × 2/j pendant 14 jours, à distance des repas) ou la caspofungine par voie injectable. La prévention des rechutes la plus efficace est la reconstitution immunitaire induite par le traitement ARV. Un traitement d'entretien (fungizone) par voie locale (buccale) peut être proposé. La prévention secondaire par azolés n'est pas recommandée en première intention car elle peut favoriser la survenue de résistances. Néanmoins, en cas de candidose œsophagienne multirécidivantes, un traitement d'entretien préventif par fluconazole (100 à 200 mg/j) ou par itraconazole en solution (200 mg/j à jeun) peut être proposé.

Œsophagites ulcérées d'origine virale

Qu'elles soient, par ordre de fréquence, liées au CMV, idiopathiques associées au VIH ou liées à HSV, elles ont vu leur incidence fortement décroître avec la prise en charge précoce et efficace de l'infection VIH. La douleur (odynophagie) est au premier plan et une complication à type d'hématémèse ou de perforation peut survenir. L'endoscopie digestive haute doit être réalisée chez des patients ne répondant pas au traitement d'épreuve par fluconazole ou présentant également des ulcérations buccales douloureuses [3]. Elles peuvent être masquées par une candidose associée. L'atteinte à CMV survient en général chez des patients très profondément immunodéprimés (CD4 < 50/mm^3) et peut s'associer à une réplication virale plasmatique et à une atteinte

d'autres organes (rétinite, colite, encéphalite). L'aspect classique est celui d'une ulcération géante supra-centimétrique, ovale, creusant, à fond chamois et à bords surélevés. L'examen histologique permet de mettre en évidence des inclusions cytomégaliques dans les cellules épithéliales et endothéliales avec un marquage par des anticorps monoclonaux anti-CMV. La PCR permet de mettre en évidence l'ADN du CMV dans les biopsies.
Le traitement curatif repose sur le ganciclovir ou le foscarnet par voie intraveineuse. Un traitement par valganciclovir par voie orale peut être discuté en l'absence de signe de gravité et en l'absence d'atteinte colique pouvant réduire l'absorption médicamenteuse.
Des ulcères géants, comparables à ceux induits par le CMV, ont été également décrits, pouvant s'associer à des aphtes douloureux bucco-pharyngés sans qu'aucun pathogène ne puisse être mis en évidence. Ces ulcères idiopathiques régressent spontanément ou après courte corticothérapie. Dans les formes très symptomatiques, l'introduction de thalidomide (contre-indication formelle si grossesse) peut être envisagée. En l'absence de reconstitution immunitaire, les rechutes sont possibles.
Le virus HSV est une cause plus rare d'ulcérations de l'œsophage, typiquement polycycliques, superficielles, à bords nets, parfois longitudinales et serpigineuses, recouvertes de fausses membranes pouvant être difficiles à différencier d'une candidose, localisées préférentiellement dans l'œsophage distal et dans l'oro-pharynx. L'examen histologique permet de mettre en évidence des cellules géantes, multinucléées, comportant des inclusions intranucléaires, avec un marquage par des anticorps monoclonaux anti-HSV. La recherche de souches résistantes aux antiviraux est indiquée en cas de rechute ou d'échec du traitement bien conduit. Le traitement repose sur l'aciclovir par voie intraveineuse, pouvant être relayé par le valaciclovir par voie orale dès l'amélioration de la dysphagie.

Atteintes de l'estomac

Les plaintes pouvant orienter vers une atteinte de l'estomac sont polymorphes (douleurs, satiété rapide et intolérance alimentaire, nausées, hématémèse) et peuvent s'associer à une symptomatologie œsophagienne et même extradigestive selon leur cause. L'indication à une endoscopie digestive haute avec biopsies doit être large.
La sensation de plénitude gastrique douloureuse rapide au cours d'un repas chez un patient très immunodéprimé peut s'expliquer par une gastroparésie. Imputée à une atteinte neurologique autonome par le VIH, la seule prise en charge possible est la fragmentation des repas en attendant l'effet des ARV.
La maladie de Kaposi peut avoir une localisation gastrique, souvent associée à une atteinte du palais et de l'œsophage, le plus souvent asymptomatique mais pouvant être à l'origine de saignements digestifs. En présence de localisations cutanées de maladie de Kaposi, la recherche systématique (bilan « d'extension ») de ces atteintes muqueuses profondes n'est pas justifiée.
Des localisations gastriques de lymphome digestif ont également été décrites chez les personnes infectées par le VIH.
D'autres causes non associées à l'infection par le VIH sont fréquemment retrouvées à l'endoscopie digestive haute : ulcère gastrique ou duodénal, gastrite (étiologies multiples non spécifiques ou spécifiques au VIH comme la cryptosporidiose), cancer de l'estomac ou *Helicobacter pylori*.

Atteintes du pancréas et cholangites

Les atteintes du pancréas sont principalement liées à l'intoxication alcoolique, une migration lithiasique ou une hypertriglycéridémie, et ne sont donc pas directement associées à l'infection par le VIH.
Chez les patients profondément immunodéprimés, des manifestations liées à une infection opportuniste sont possibles. Ainsi, une atteinte pancréatique satellite d'une cholangite est possible au cours d'infection à CMV, à mycobactérie atypique ou tuberculeuse, à microsporidie ou à cryptosporidie.
Une toxicité médicamenteuse pancréatique est devenue rare depuis l'abandon des ARV tels que la didanosine et la stavudine. La pentamidine intraveineuse utilisée – rarement aujourd'hui – dans le traitement de la pneumocystose pulmonaire peut entraîner une toxicité pancréatique avec diabète et hypoglycémies.
Les cholangites sont, elles aussi, devenues rares. Comme les atteintes pancréatiques, elles sont secondaires à diverses infections opportunistes touchant les voies biliaires. Le diagnostic échographique est aisé. Le traitement est en revanche complexe, car le diagnostic évoqué par des symptômes douloureux non spécifiques de l'hypochondre droit ou une cholestase biologique correspond à des lésions en règle générale cicatricielles : le traitement de l'agent étiologique (en pratique rarement retrouvé) est le plus souvent inefficace. La reconstitution immunitaire améliore cependant en général le tableau.

Atteintes du côlon

Les principales manifestations cliniques liées à une atteinte colique au cours de l'infection par le VIH sont la diarrhée, les douleurs abdominales ou les rectorragies.
Avant l'ère des ARV, les diarrhées liées à des agents infectieux (CMV, cryptosporidies, microsporidies, idiopathiques/VIH) en rapport avec l'immunodépression avancée étaient la règle. Ceci est devenu aujourd'hui exceptionnel.

Diarrhées liées au VIH

L'infection par le VIH peut être à elle seule responsable d'une diarrhée [4], même si celle-ci reste un diagnostic d'élimination, en particulier en cas d'immunodépression sévère. Dans l'hypothèse d'une atteinte spécifique du VIH, le traitement ARV est alors souvent efficace.

Diarrhées non infectieuses

La plupart des ARV peuvent être responsables de diarrhée d'évolution chronique et fluctuante. Ce sont les inhibiteurs de la protéase (lopinavir, darunavir) boostés par le ritonavir qui sont le plus souvent en cause, avec des fréquences rapportées variant de 15 à 28 % avec le lopinavir et de 10 % avec le darunavir [5]. La diarrhée sous anti-intégrase, classe largement utilisée aujourd'hui, est rare, moins de 1 % des cas [5].
Ces diarrhées liées aux ARV sont classiquement non fébriles, de moyenne abondance, et en général sensibles aux ralentisseurs du transit. Ces troubles peuvent impacter la qualité de vie et l'observance du patient à son traitement et doivent donc, si possible, conduire, s'ils persistent, à une modification de ce dernier (attention à une tendance à la sous-évaluation de la part des patients).

Des entéropathies liées au VIH lui-même peuvent être observées. Une insuffisance pancréatique, en particulier exocrine, peut survenir chez les patients alcooliques et/ou co-infectés par le virus de l'hépatite C [6].

Diarrhées infectieuses

L'hypochlorhydrie, proportionnelle au déficit immunitaire, est commune chez les patients infectés par le VIH, réduisant ainsi la barrière acide gastrique et favorisant les infections gastro-intestinales.

Infections bactériennes

Les infections entéro-invasives à *Campylobacter, Shigella, Salmonella*, *Escherichia coli* et *Clostridium difficile* sont possibles.
Les salmonelles non typhi, responsables de gastro-entérites non sévères chez les patients immunocompétents, peuvent induire des infections invasives chez les patients infectés par le VIH immunodéprimés. Les incidences les plus élevées sont observées en Afrique, en Europe de l'Est, chez les jeunes enfants (< 5 ans) ou jeunes adultes.
Le traitement des formes disséminées repose sur les céphalosporines de 3e génération par voie injectable (3 à 5 j) ; les formes non compliquées sont traitées par azithromycine 500 mg/j pendant 3 jours.
Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, des infections à shigelles transmises sexuellement peuvent être observées. Certaines sont maintenant résistantes à l'azithromycine, probablement en raison de la large utilisation de cet antibiotique pour les traitements des IST [7].
Clostridium difficile est désormais le premier agent responsable de diarrhées chez les sujets immunocompétents. Certaines études suggèrent un risque augmenté au cours de l'infection par le VIH, mais les formes cliniques ne semblent pas plus sévères. La prise en charge thérapeutique reste la même que chez les sujets immunocompétents : la vancomycine *per os* à la dose de 250 mg/j × 4/j pendant 10 jours, ou la fidaxomycine 1 cp × 2/j pendant 10 jours. En cas de récidives multiples, la transplantation fécale est l'option de choix, mais il n'existe que peu de données chez les patients infectés par le VIH.
Bien que devenue très rare, l'infection intestinale par *Mycobacterium avium intracellulare*, observée essentiellement chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 50/mm^3), peut occasionner une diarrhée qui s'intègre le plus souvent dans un tableau d'infection disséminée, fébrile, avec une altération profonde de l'état général. Le diagnostic repose sur la positivité des hémocultures à mycobactéries atypiques. La présence isolée (sans tableau d'infection disséminée) de *M. avium* dans les selles ne suffit pas à poser le diagnostic. Le traitement de la forme disséminée repose sur l'association de la clarithromycine (500 mg × 2/j) associée à la rifabutine ou rifampicine et l'éthambutol pendant au moins 6 mois, et restauration de l'immunité.

Infections parasitaires

- Cryptosporidiose intestinale

La cryptosporidiose intestinale symptomatique survient essentiellement lorsque les lymphocytes CD4 sont < 100/mm^3. Le tableau clinique est celui d'une diarrhée abondante, hydroélectrolytique avec une composante sécrétoire nette et une malabsorption, responsable d'amaigrissement important et parfois d'une déshydratation sévère.

Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles, avec mise en évidence d'oocystes *de Cryptosporidium sp*. Cet examen doit être réalisé 3 fois à quelques jours d'écart car l'émission des oocystes dans les selles peut être intermittente.
Cette infection, devenue rare au Nord, est fréquente en Afrique subsaharienne, comme en témoigne une étude réalisée en Éthiopie chez 520 patients VIH+ (CD4 < 200/mm^3) souffrant d'une diarrhée et qui retrouvait une cryptosporidiose chez 27 % des patients **[8]**.
Le meilleur traitement de cette parasitose opportuniste est le contrôle de la charge virale VIH et la reconstitution immunitaire induite par les ARV. En attendant que le traitement ARV produise ces effets, on associe des ralentisseurs du transit et des traitements spécifiques dont le niveau de preuve d'efficacité reste faible. Le nitazoxanide (1 g × 2/j, ATU) peut être utilisé. En cas d'échec, l'azithromycine ou la rifaximine peuvent alors être proposées.

- Microsporidiose digestive

Deux espèces de parasites responsables de microsporidioses digestives ont été identifiées chez les patients infectés par le VIH : *Enterocytozoon bieneusi* (le plus fréquent) et *Encephalitozoon intestinalis*. Là encore, ces microsporidioses digestives sont le plus souvent observées à des stades avancés d'immunodépression (< 100 CD4/mm^3). La diarrhée est chronique, de type hydroélectrolytique. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles.
Si cette recherche est positive, une recherche de parasite doit aussi être réalisée dans les urines, car sa présence signe alors la responsabilité d'*Encephalitozoom intestinalis*, sensible à l'albendazole (400 mg × 2/j pendant 3 semaines), alors que l'espèce *E. bieneusi* peut répondre (efficacité discutée) à la fumagilline qui n'est cependant plus disponible. Les techniques de PCR permettent également d'identifier les deux espèces **[9]**. Là encore, le traitement ARV efficace permettra la guérison de ces infections.

- Autres parasitoses

Cysto isospora belli (isosporose) et *Cyclospora cayetanensis* sont des agents pathogènes responsables de diarrhées lorsque les CD4 sont bas (< 200 CD4/mm^3). Le diagnostic repose sur leur isolement à l'examen parasitologique des selles.
Le traitement de l'isosporose repose sur le cotrimoxazole 160/800 mg × 4/j pendant 10 jours, puis un traitement d'entretien à la dose de 160/800 mg × 3 par semaine tant que persiste le déficit immunitaire. En cas d'intolérance, la ciprofloxacine ou la pyriméthamine sont des alternatives possibles. Le traitement des cyclosporoses repose également sur le cotrimoxazole 160/80 mg × 4/j pendant 10 jours.
D'autres parasites (Giardia, Lamblia, Strongyloïdes, *Entamoeba histolytica*) peuvent être responsables également de diarrhées. Leur traitement est similaire à celui des patients non immunodéprimés.

Infections virales

L'infection à cytomégalovirus (CMV) peut toucher l'ensemble du tube digestif.
Les manifestations de la colite ou de l'entérite à CMV associent diarrhées, douleurs abdominales, fièvre et parfois des rectorragies. Le tableau peut s'intégrer dans une atteinte disséminée avec une franche altération de l'état général, là encore chez des patients à un stade avancé d'immunodépression (CD4 < 50/mm^3).
Une PCR CMV positive dans le sang oriente le diagnostic, mais elle peut être négative, car il existe des formes localisées au tube digestif. Le diagnostic repose sur l'examen

endoscopique, qui met en évidence des ulcérations du recto-sigmoïde dans 2/3 des cas de colites à CMV. On peut donc commencer par cet examen avec des biopsies pour réalisation d'une PCR CMV, et recherche de cellules à inclusion. En l'absence d'anomalie à la recto-sigmoïdoscopie, la colonoscopie s'impose.
Le traitement des colites à CMV repose sur le ganciclovir (5 mg/kg × 2/j) pour une période de 3 semaines, associé à un traitement ARV efficace avec un bénéfice sur la charge virale VIH. En cas d'intolérance hématologique, le foscarnet est une alternative (90 mg/kg × 2/j). En cas d'atteinte colique peu sévère, un traitement d'emblée (hors AMM) par valganciclovir (900 mg × 2/j) peut être discuté. Dans les atteintes digestives isolées, le contrôle de la charge virale et la reconstitution immunitaire sous ARV permettent habituellement de se passer du traitement d'entretien.
Les atteintes coliques liées au VIH lui-même sont un diagnostic non rare, posé lorsqu'aucune autre cause n'est retrouvée. Le contrôle rapide de la charge virale, habituellement très élevée dans cette situation, permet la régression des symptômes.
D'autres atteintes virales sont possibles (rotavirus, norovirus).

Atteintes tumorales digestives

Le tableau clinique associe le plus souvent des douleurs abdominales, une altération de l'état général, des diarrhées. L'absence d'agent pathogène identifié lors des examens (coproculture, examen parasitologique des selles) doit alors conduire à faire réaliser un TDM abdominal, éventuellement associé à une coloscopie et/ou entéroscopie.
Le lymphome du grêle, la maladie de Kaposi, l'adénocarcinome sont les tumeurs les plus fréquentes, même chez un patient dont la charge virale VIH est contrôlée.
Le traitement repose sur une restauration de l'immunité (traitement ARV efficace), associé à une chimiothérapie si les lésions sont nombreuses et menaçantes.

Conclusion

La prévalence des complications infectieuses et tumorales du tube digestif a considérablement diminué avec la prise en charge plus précoce du VIH et l'utilisation de stratégies rapidement efficaces. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas, en particulier dans les pays du Sud où ces complications sont encore largement observées.
Nombre des troubles digestifs observés maintenant sont d'origine iatrogène. Les praticiens doivent être attentifs à ces plaintes souvent sous-évaluées par les patients.
Enfin, les manifestations fonctionnelles digestives liées à de multiples causes (stress psychologique, conditions de vie…) sont fréquentes chez les patients VIH, avec une réponse aléatoire des traitements symptomatiques.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, *et al.* Fluconazole compared with endoscopy for HIV-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology* 1996;110:1803-9.

[2] Lortholary O, Petrikkos G, Akova M, *et al*. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(suppl 7):68-77.

[3] Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN, *et al.* Etiology of esophageal disease in HIV-infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med* 1996;101:599-604.

[4] Feaseu NA, Healey P, Gordon MA. Review article: The aetiology, investigation, and management of diarrhoea in HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:587-603.

[5] Logan C, Beadsworth MBJ, Beeching NJ. HIV and diarrhea: What is new? *Curr Opin Inf Dis* 2016;29:486-94.

[6] Price DA, Schmid ML, Ong EL, *et al.* Pancreatic exocrine insufficiency in HIV-positive patients. *HIV Med* 2005;6:33-6.

[7] Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM, *et al.* Intercontinental dissemination of azithromycin resistant shigellosis through sexual transmission: A cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:913-21.

[8] Adamu H, Petros B, Zhang G, *et al.* Distribution and clinical manifestation of cryptosporidium species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia. *Plos Negl Trop Dis* 2014;8:e2831.

[9] Accoceberry I, D'Almeida-Fourquet M. Diagnostic des microsporidioses intestinales. *Revue Francophone des Laboratoires* 2012;42:27-34.

Atteintes proctologiques

Isabelle Etienney

Introduction

Chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), la pathologie bénigne (hémorroïdes, fissure…) ne présente aucune particularité diagnostique et thérapeutique, sous réserve d'une reconstitution immunitaire en cas de traitement chirurgical. La diarrhée est plus fréquente, de causes multiples, et la régularisation du transit est parfois plus difficile, avec des dermites irritatives au contact de selles molles persistantes. Les manifestations ano-rectales des pathologies infectieuses, sexuellement transmissibles ou non, sont en revanche plus fréquentes et peuvent être plus sévères. Enfin, le risque de pathologie tumorale est également accru chez les PVVIH et doit faire envisager une stratégie de dépistage et la biopsie de toute lésion anale persistante [1-3].

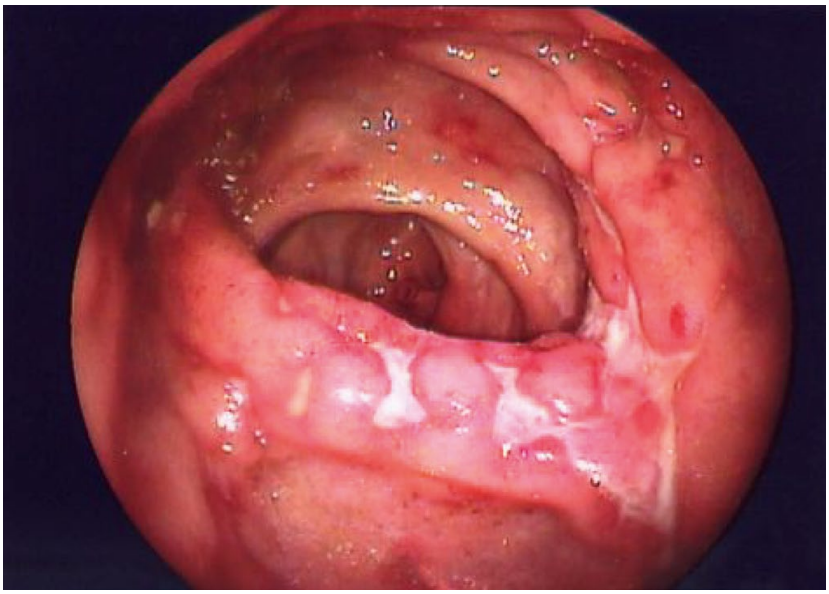
Manifestations ano-rectales des infections sexuellement transmissibles

Les manifestations ano-rectales des infections sexuellement transmissibles (IST) sont observées chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) et les co-infections sont plus fréquentes, pouvant réaliser des tableaux trompeurs [1]. Les prélèvements doivent être multiples et certaines formes sont plus volontiers ou quasi exclusivement observées chez les PVVIH : c'est le cas des formes sévères hyperalgiques, nécrosantes, extensives et volontiers récidivantes d'atteinte ano-rectale herpétique chez les patients immunodéprimés avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm^3, nécessitant un traitement intraveineux (*figure 1*).

Figure 1 Atteinte herpétique anale sévère chez un patient immunodéprimé

La lymphogranulomatose vénérienne (LGV), atteinte ano-rectale des sérovars L1, L2 ou L3 de *Chlamydiae trachomatis*, provoque une ano-rectite ulcérée avec des écoulements purulents ou sanglants et s'observe quasi exclusivement chez les PVVIH-HSH des grands centres urbains (*figure 2*). Elle nécessite un traitement par doxycycline d'au moins 3 semaines, et la restitution *ad integrum* de la muqueuse rectale peut prendre plusieurs semaines. L'aspect parfois trompeur peut faire évoquer à tort une forme rectale de maladie de Crohn ou de rectocolite ulcéro-hémorragique.
Des suppurations ano-rectales avec fistule anale associées à une infection ano-rectale à gonocoques (*Neisseiria gonorrhoeae*) ont également été décrites.

Figure 2 Lymphogranulomatose vénérienne rectale (LGV)



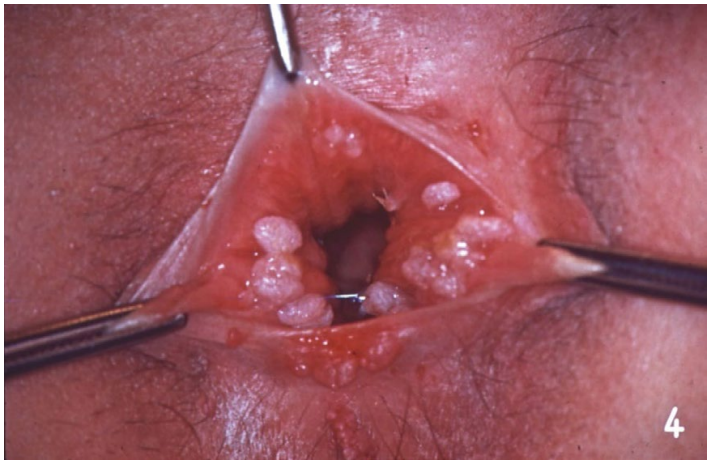
Lésions anales induites par HPV

L'infection anale par un *Human Papilloma Virus* (HPV), et notamment par les HPV à haut risque carcinogène, est très fréquente chez les PVVIH (de l'ordre de 70 % chez les HSH pour l'ensemble des génotypes à haut risque et de 35 % pour le seul HPV 16 [2]). Sa clairance virale est plus lente et la présence de multiples génotypes également plus fréquente.
Il faut distinguer d'une part les manifestations cliniques banales et d'autre part le développement à bas bruit de lésions intra-épithéliales infracliniques pouvant devenir invasives. L'analyse histologique des lésions HPV induites montre des modifications intra-épithéliales respectant l'intégrité de la membrane basale, avec une infiltration de l'épiderme par des cellules atypiques et une désorganisation architecturale. On distingue deux grades selon l'étendue et la sévérité de l'atteinte :

– Dans les lésions de bas grade LSIL (*low grade intraepithelial lesion*) ou AIN 1 (*anal intraepithelial neoplasia*), les atypies cellulaires sont modérées et localisées au tiers profond de la muqueuse [4]. Dans les lésions de haut grade HSIL (*high grade intraepithelial lesion*) ou AIN 2 et 3, les atypies cellulaires sont plus marquées, présentes dans les 2/3 profonds ou la totalité de l'épaisseur de la muqueuse et s'accompagnent d'un pléiomorphisme cellulaire. La désorganisation architecturale est importante avec une basophilie cellulaire diffuse et une dyskératose.

– Les condylomes sont retrouvés chez environ 20 % des PVVIH et sont volontiers récidivants. Dans le canal anal, ils peuvent prendre l'aspect de lésions planes ou à peine surélevées (*figure 3*). Leur traitement fait appel à des méthodes classiques de destruction physique ou chimique.

Figure 3 Condylomes intra-canalaires

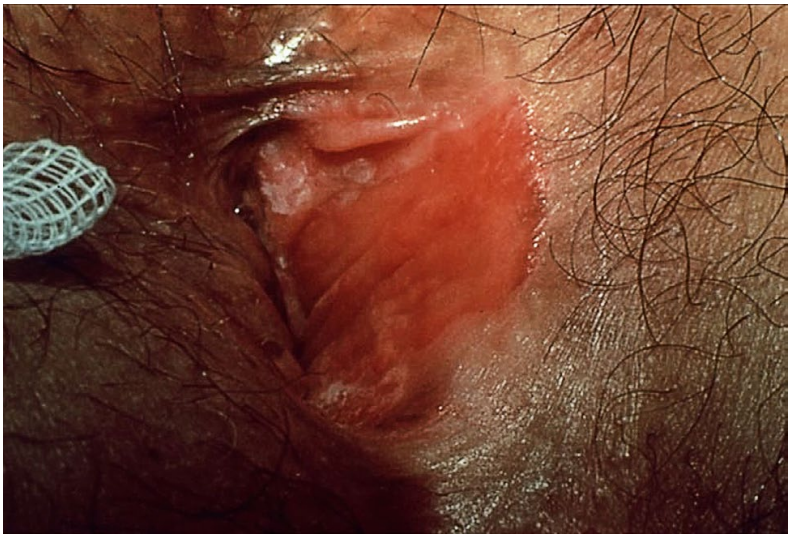


– La tumeur de Buschke-Löwenstein (nommée aussi selon l'Organisation mondiale de la santé condylome géant) se manifeste sous la forme d'une ou de plusieurs masses péri-anales pouvant mesurer plusieurs centimètres et détruire, par compression, les tissus de voisinage (rectum, vagin…) (*figure 4*). Elle est en règle générale associée aux HPV 6 et 11. Son exérèse chirurgicale est indispensable car un cancer invasif est retrouvé dans au moins 50 % des pièces d'exérèse chirurgicale.

Figure 4 Condylome acuminé géant ou tumeur de Buschke-Löwenstein

– La maladie de Bowen n'est en réalité qu'une lésion intra-épithéliale de haut grade (AIN 3) en zone cutanée, d'aspect volontiers polymorphe (érythémateuse ou érythémato-squameuse ou érythémato-verruqueuse, ulcérée pseudo-fissuraire, voire pigmentée) (*figure 5*) amenant à discuter plusieurs diagnostics différentiels : psoriasis, maladie de Paget extra-mammaire dans les formes érythémateuses, eczéma, mycose dans les formes suintantes, fissure atypique, voire IST dans les formes ulcérées. Le traitement fait habituellement appel à une exérèse chirurgicale au bistouri froid, avec analyse histologique orientée pour ne pas méconnaitre une éventuelle invasion. Une surveillance clinique à vie est indispensable car il existe un risque de récidive ou de nouvelle lésion.

Figure 5 Maladie de Bowen ou lésion d'AIN 3 marginale cutanée



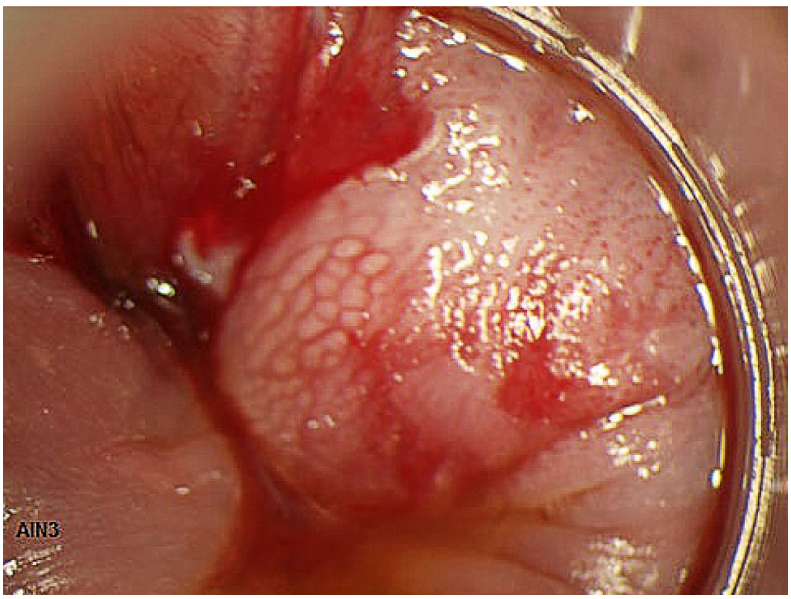
– La papulose bowenoïde, due aux HPV oncogènes 16, 18, 31, 33, affecte l'adulte jeune ; elle est constituée de multiples papules de 1 à 3 mm de diamètre de coloration brune violine en zone cutanée, rouge en zone muqueuse, voire d'aspect leucoplasique. Alors que la régression spontanée est possible chez le sujet immunocompétent, la papulose peut se chroniciser et dégénérer en forme invasive chez le sujet immunodéprimé.
– Le principal enjeu de l'infection persistante par un HPV à haut risque est le développement d'un carcinome épidermoïde du canal anal. En effet, 80 % des cancers épidermoïdes du canal anal sont liés à une infection par HPV 16 ou 18, et la population infectée par le VIH a un risque 29 fois plus élevé que la population générale de développer un carcinome épidermoïde du canal anal [5,6]. Le sous-groupe le plus à risque est celui des HSH, avec une incidence de 75 à 137/100 000 personnes-années, mais ce risque concerne également les femmes vivant avec le VIH, notamment en cas d'antécédent de pathologie génitale à HPV : vulvaire (*vulvar intraepithelial neoplasia* VIN) ou cervicale (*cervical intraepithelial neoplasia* CIN) et, *a fortiori*, CIN de haut grade ayant conduit à pratiquer une conisation [6]. L'âge au diagnostic semble plus précoce qu'en population générale, autour de 40 ans en médiane. La prévalence de ce carcinome n'a pas diminué avec l'introduction des thérapies antirétrovirales mais, au contraire, elle augmente avec l'allongement de l'espérance de vie des patients, ce qui en fait une préoccupation importante en pratique clinique [7]. Le pronostic est étroitement lié au stade tumoral au moment du diagnostic, avec une médiane de

survie à 5 ans de 80 % dans les formes localisées non métastasées *vs* 30 % dans les formes métastasées. Son diagnostic précoce est donc un enjeu important dans la prise en charge des PVVIH. Cette prise en charge ne diffère pas de celle du sujet immunocompétent ; elle nécessite une collaboration étroite entre oncologue et infectiologue car le contrôle de l'infection VIH peut être altéré par la thérapie anti-cancéreuse.

Dépistage

Le dépistage des lésions cervicales ayant permis de faire diminuer la mortalité par cancer du col de l'utérus, des outils similaires ont été développés en proctologie ; ainsi, des stratégies de dépistage des AIN associent l'étude d'un frottis cytologique anal et d'un examen sous colposcope avec coloration à l'acide acétique et lugol, appelé anuscopie de haute résolution ou AHR. L'examen est centré sur l'analyse de l'épithélium et des anomalies vasculaires des zones de l'anus blanchies par l'acide acétique (*figure 6*), avec une sémiologie proche des lésions cervicales [8]. Il permet le traitement dirigé par photocoagulation infrarouge ou électrocoagulation dirigée des lésions de petite taille confirmées en histologie avec une sémiologie évocatrice en AHR, pour lesquelles une pièce d'exérèse n'apparaît pas indispensable. Les autres possibilités thérapeutiques incluent l'exérèse chirurgicale, l'électrocoagulation ou l'application d'imiquimod. Cependant, aucun consensus international n'a à ce jour établi les meilleures stratégies de dépistage et de surveillance [9].

Figure 6 Lésion intra-épithéliale de haut grade en anuscopie haute résolution



Ulcérations médicamenteuses et pathologies traumatiques

Certains médicaments peuvent induire des ulcérations anales ou du bas rectum. L'introduction de corps étrangers dans le rectum peut aussi être à l'origine de lésions ulcérées de muqueuses hémorragiques avec d'éventuelles lésions sphinctériennes, voire des perforations rectales. La recherche d'une infection surajoutée est indispensable.

Autres pathologies malignes

Elles sont plus fréquentes que dans la population générale, avec un risque accru non seulement de carcinome épidermoïde mais également de lymphome de localisation anale. Ainsi, toute lésion infiltrée, indurée ou d'évolution récente est suspecte d'être invasive et doit être biopsiée sans retard. La présence d'adénopathies inguinales associées est moins discriminante chez le sujet infecté par le VIH.

Conclusion

Certaines particularités des atteintes ano-rectales au cours de l'infection VIH doivent être connues pour être diagnostiquées et traitées sans retard. La restauration de l'immunité a permis de faire disparaître certaines manifestations infectieuses sévères, notamment herpétiques, mais elle ne permet pas de faire diminuer le risque de carcinome épidermoïde du canal anal, multiplié par 30 dans cette population. Cela nécessite de rechercher, dans la prise en charge, une symptomatologie proctologique et d'élaborer des stratégies de dépistage, mais surtout de prévention par la vaccination HPV des femmes et des hommes le plus tôt possible, ce qui permettra également de les protéger aussi des risques de cancers cervicaux, vulvaires, péniens et ORL.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Didelot JM. Infections ano-rectales sexuellement transmissibles. *Post'U* 2012:223-30. [Internet] https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/infections-ano-rectales-sexuellement-transmissibles

[2] Machaleck DA, Poynten M, Jin F, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500.

[3] Reid E, Suneja G, Ambinder RF, *et al*. Cancer in people living with HIV. Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(8):986-1017.

[4] Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, *et al.*, Members of LAST Project Work Groups. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American pathologists and the American society for colposcopy and cervical pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:205-42. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:368.

[5] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, *et al.* Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:1626-36.

[6] Shiels MS, Pfeiffer RM, Geul MH, *et al*. Cancer burden in the HIV infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753-62.

[7] de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, *et al*. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011;52:1174-81.

[8] Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, *et al*. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997;40:919-28.

[9] Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing and other biomarkers. *Cancer Cytopathology* 2018;126:447-60.

Atteintes cutanées et muqueuses

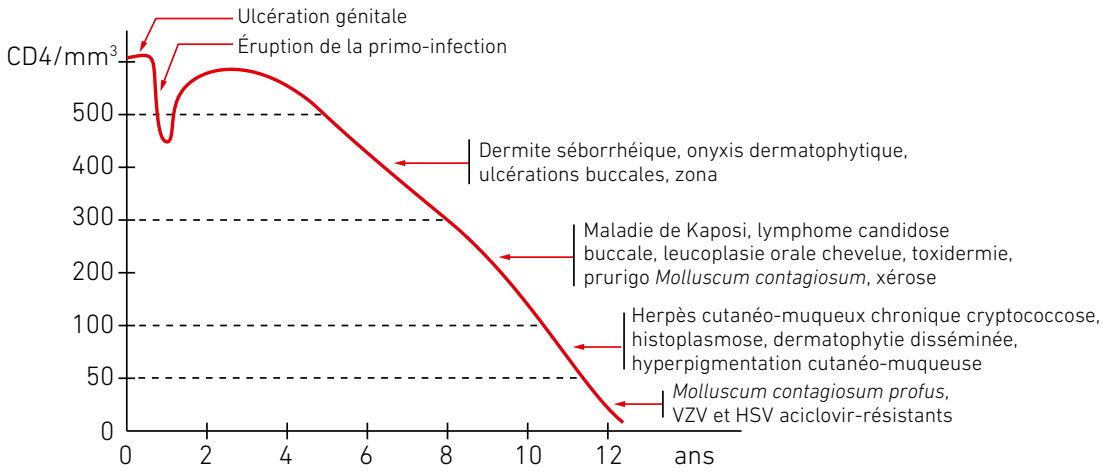
Gentiane Monsel, Éric Caumes

L'étude des manifestations dermatologiques observées au cours de l'infection par le VIH conserve un double intérêt diagnostique et pronostique. Certaines dermatoses (candidose orale, maladie de Kaposi, prurigo, zona, herpès chronique) restent des marqueurs cliniques assez spécifiques de cette infection. Parce que les manifestations cutanées sont un motif fréquent de consultations, nombre d'entre elles, banales mais récidivantes, doivent à tout prix conduire le praticien à proposer un dépistage VIH. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) peuvent être utilisés aisément par le praticien.

D'autres dermatoses témoignent d'un déficit plus ou moins avancé de l'immunité cellulaire (*figure 1*) [1].

Mais les traitements antirétroviraux (ARV) ont profondément modifié l'histoire naturelle des manifestations dermatologiques de l'infection VIH [2,3]. Leur introduction a entraîné une diminution spectaculaire de l'incidence de toutes les dermatoses infectieuses, en dehors des infections à HPV. Elle s'est aussi accompagnée, du fait de l'allongement de la durée de vie et des traitements efficaces, de l'apparition de manifestations tumorales, de certaines dermatoses liées à la reconstitution immunitaire et de la survenue de toxidermies.

Figure 1 **Principales dermatoses en fonction de l'intensité du déficit immunitaire mesuré par le nombre de lymphocytes CD4/mm³**



Dermatoses infectieuses

Elles sont de plus en plus rarement dues à des agents infectieux opportunistes. Il s'agit plus souvent de dermatoses banales dont la sévérité, l'évolution rapide, la résistance aux thérapeutiques habituelles ou la fréquence des rechutes sont évocatrices d'une infection VIH non contrôlée. La possibilité d'infections mixtes et l'atypie des lésions

peuvent justifier, chez les patients les plus immunodéprimés, le recours aux biopsies cutanées, qu'il faudra systématiquement cultiver sur milieu adapté pour recherche de bactéries, mycobactéries, champignons, virus et parasites (*tableau 1*).

Tableau 1 Dermatoses infectieuses observées au cours de l'infection VIH (et agent pathogène)

Virales Herpès cutanéomuqueux (HSV) Varicelle et zona (VZV) *Molluscum contagiosum* (Poxvirus) Leucoplasie orale chevelue (EBV) Infections à papillomavirus (HPV) Cytomégalovirus (CMV)
Bactériennes Folliculite (staphylocoque, bacilles Gram négatif…) Impétigo (streptocoque, staphylocoque) Echtyma (streptocoque, staphylocoque, bacilles Gram négatif) Dermo-hypodermite (streptocoque, staphylocoque, anaérobies, bacilles Gram négatif) Abcès sous-cutané (staphylocoque, mycobactérie…) Syphilis (*Treponema pallidum*) Lymphogranulomatose vénérienne (*Chlamydia trachomatis* serovar L) Gonococcie (*Neisseria gonorrhoeae*) Angiomatose bacillaire (*Bartonella quintana, B. henselae*) Mycobactériose (*M. avium intracellulare…*) Tuberculose (*M. tuberculosis*) Lèpre (*M. leprae*)
Fongiques Candidoses (*C. albicans, C. krusei…)* Dermatophyties (*T. rubrum…)* Pityriasis versicolor (*M. furfur*) Cryptococcose (*C. neoformans*) Histoplasmose (*H. capsulatum, H. duboisii*) Coccidioïdomycose (*C. immitis*) Pénicilliose (*P. marneffei*)
Parasitaires (protozoaires et helminthes) Leishmaniose (*Leishmania* sp.)
Ectoparasitaires Gale (*Sarcoptes scabiei*) Blépharites (*Demodex folliculorum*)

Infections bactériennes

Infections cutanées banales

Elles sont fréquentes, à type de folliculite, d'impétigo, d'ecthyma, de dermo-hypodermites, d'abcès sous-cutané, de cellulite et de pyomyosite. Elles sont habituellement dues aux streptocoques (A, C, G) et au staphylocoque doré. La fréquence des infections

cutanées augmente avec l'immunodépression. Elles se transmettent de personne à personne, notamment par contact sexuel. En cas d'infections staphylococciques récidivantes, une décolonisation des gites bactériens du patient et de son entourage doit être réalisée selon un protocole précis pour éviter les récidives [4].

Syphilis

La recrudescence des comportements sexuels à risque s'est accompagnée de la réapparition des maladies sexuellement transmissibles et notamment de la syphilis, des gonococcies et de la lymphogranulomatose vénérienne (cf. *chapitre « Infections sexuellement transmissibles »*). La plupart des cas touchent des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) séropositifs pour le VIH. La présence d'une porte d'entrée buccale ou anale, qui passe le plus souvent inaperçue, explique que la plupart des cas de syphilis soient révélés au stade secondaire ou par des complications neurologiques ou ophtalmologiques.
Les manifestations cliniques de la syphilis ne sont pas différentes chez le patient infecté par le VIH. Le diagnostic peut être confirmé par l'examen direct au microscope à fond noir, mais celui-ci est amené à disparaître, remplacé par des PCR spécifiques. Les critères sérologiques pour le diagnostic et le suivi après traitement sont les mêmes que chez les patients non-VIH. La nouvelle nomenclature prévoit, pour le dépistage de la syphilis, un test tréponémique (TT) automatisé (EIA, ELISA, CIA) qualitatif et, seulement si celui-ci est positif, la réalisation d'un test non tréponémique (TNT) (VDRL, RPR) avec titrage des anticorps. La positivité des TT et TNT suffit au diagnostic [5].
L'attitude thérapeutique doit être classique, faisant abstraction du statut d'immunodéprimé. Le diagnostic de neurosyphilis doit être confirmé par la ponction lombaire dans les indications suivantes : anomalies cliniques neurologiques, ophtalmologiques ou ORL [5].
L'évolution est suivie sur la décroissance du titre du VDRL quantitatif à 1, 3, 6, 12 et 24 mois.

Mycobactérioses

Des infections cutanées à *Mycobacterium avium intracellulare* et *M. tuberculosis* ont été rapportées sous forme d'ulcérations chroniques, de nodules, d'abcès. La biopsie cutanée contribue au diagnostic en montrant des bacilles acido-alcoolo-résistants. La culture permet une identification précise. Les interactions potentielles entre *Mycobacterium leprae*, agent de la maladie de Hansen, et l'infection VIH sont marquées par une augmentation de la fréquence des réactions de réversion de type I.

Angiomatose bacillaire

Elle est due à *Bartonella quintana* (agent de la fièvre des tranchées) ou à *Bartonella henselae* (agent de la maladie des griffes du chat). Elle est plus fréquemment observée aux États-Unis qu'en Europe. Elle se manifeste par des papules ou nodules cutanés angiomateux de 1 à 5 cm de diamètre, très évocateurs de maladie de Kaposi, des signes généraux, une atteinte osseuse, pleuropulmonaire et hépatosplénique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des bacilles intracellulaires sur la biopsie, sur les cultures, et sur les résultats du sérodiagnostic et du traitement d'épreuve, en l'absence de localisation accessible à la biopsie. Le traitement repose sur l'érythromycine (2 g/j) dont l'efficacité est spectaculaire. La durée du traitement est de 8 semaines en cas d'atteinte cutanée isolée et de 8 à 16 semaines en cas d'atteinte viscérale ou osseuse.

Infections virales

Herpes simplex virus (HSV)

L'herpès est la cause la plus fréquente d'ulcérations génitales. La présence de lésions herpétiques est un facteur de risque de transmission du VIH. À un stade précoce de l'infection VIH, l'évolution de l'infection herpétique est habituellement courte et bénigne ; au contraire, l'herpès cutanéomuqueux chronique, extensif ou hypertrophique est un marqueur clinique de sida [6]. Les localisations génitales (*figure 2*) ou anales prédominent. Toute ulcération chronique notamment péri-anale, périnasale ou située au niveau d'un doigt est *a priori* d'origine herpétique. La confirmation du diagnostic évoqué cliniquement repose au mieux sur la PCR ou, sinon, la culture virale. Le traitement oral par le valaciclovir (Zélitrex®) à la posologie de 2 g/j *per os* est possible chez les patients peu immunodéprimés. L'aciclovir IV, à la posologie de 15 mg/kg/j, est indiqué dans les formes graves ou en cas de déficit immunitaire important. Il doit être poursuivi jusqu'à la guérison (5 à 10 jours). En cas de résistance à l'aciclovir (principalement par mutation de résistance dans les gènes de la thymidine kinase), on a recours au foscarnet (Foscavir®), plus exceptionnellement au cidofovir (Vistid®) [7]. Un traitement d'entretien par le valaciclovir (1 g/j) est indiqué chez les patients présentant un herpès subintrant ou avec plus de 4 à 6 récurrences annuelles [8].

Figure 2 Herpès génital chronique à HSV2

Zona

Il peut survenir à n'importe quel stade de l'évolution. L'incidence du zona est 15 à 16 fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH [6]. Tout zona doit donc conduire à proposer une sérologie VIH. Chez le patient séropositif sans immunodépression majeure, l'évolution clinique du zona ne présente pas de spécificité. L'atteinte multimétamérique, le caractère récidivant et l'évolution nécrosante sont évocateurs d'une immunodépression sous-jacente (*figure 3*). L'évolution est marquée par la survenue de complications

ophtalmologiques et neurologiques : myélite, radiculonévrite, méningite, encéphalite, vascularite cérébrale, nécrose rétinienne. Les principaux facteurs de risque d'apparition de ces complications sont la lymphopénie CD4 < 200/mm^3, une localisation au trijumeau et une atteinte multimétamérique. Les zonas disséminés (définis par la présence de plus de 20 vésicules à distance du métamère atteint) sont parfois difficiles à distinguer d'une varicelle. Il faut cependant noter que les formes atypiques ou compliquées sont beaucoup moins fréquentes depuis l'avènement des HAART (traitement antirétroviral hautement actif).
En cas d'immunodépression sévère, quelle que soit la forme clinique du zona, on proposera un traitement par aciclovir par voie intraveineuse, à la posologie de 10 mg/kg/j 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours. Un traitement oral par valaciclovir (3 g/jour pendant 7-10 jours) peut être envisagé avec surveillance clinique rapprochée, en cas d'immunodépression non sévère et stable et si le zona est monométamérique. Les cas de zona résistant à l'aciclovir ne sont quasiment plus observés.

Figure 3 Zona nécrotique multimétamérique

Molluscum contagiosum

Dus au *Poxvirus*, ils se présentent comme des papules ombiliquées, blanc rosé, en nombre variable, prédominant au niveau du visage ou des régions génitales. Ils peuvent simuler une histoplasmose ou une cryptococcose cutanée, et nécessitent parfois d'être biopsiés. Leur nombre est d'autant plus grand que l'immunodépression est profonde [9]. Leur traitement est local, par application d'azote liquide ou ablation à la curette. Les récidives sont fréquentes en l'absence de traitement ARV efficace. Ils peuvent également survenir au cours de la reconstitution immunitaire.

Infections à papillomavirus humains (HPV)

Les dermatoses liées à l'HPV sont très fréquentes chez les patients infectés par le VIH. Leur incidence n'a pas été modifiée par les traitements ARV. Au contraire, l'amélioration de la survie de ces patients s'est accompagnée d'une augmentation des cancers cutanés et muqueux HPV induits, au niveau génital (vulve, pénis), oral et anal, tandis que l'incidence des verrues, des condylomes et des cancers du col de l'utérus apparaît stable.
Les verrues vulgaires et les végétations vénériennes sont le plus souvent dues aux HPV 6 et 11. Les verrues vulgaires siègent aux mains, aux pieds et au visage, où elles se présentent sous la forme de papules kératosiques d'évolution chronique. Les végétations vénériennes forment des tumeurs génitales papillomateuses plus ou moins saillantes (en crête de coq). Au cours du sida, elles prennent volontiers un aspect végétant et extensif (*figure 4*). Un bilan d'extension des lésions et la recherche d'une néoplasie associée sont nécessaires (colposcopie, anuscopie).

Figure 4 Condylomatose extensive du pli inguinal

Les dysplasies et cancers muqueux (pénis, vulve, anus, oral) dus à certains papillomavirus (HPV 16, 18, 31…) sont de plus en plus souvent observés, concernant jusqu'à près de 50 % des patients HSH dans certaines séries [10]. La fréquence des infections persistantes par ces HPV carcinogènes est très augmentée chez les femmes comme chez les hommes infectés par le VIH, indépendamment de leurs facteurs de risque sexuels. Les infections par HPV sont aussi considérées par certains auteurs comme des manifestations du syndrome de reconstitution immunitaire [11]. L'anus des hommes et des femmes infectés par le VIH doit faire l'objet d'une surveillance identique à celle dont les femmes sont l'objet au niveau du col de l'utérus (cf. *chapitre « Atteintes proctologiques »*). Le traitement des verrues et des végétations vénériennes (condylomes) fait appel à la podophylotoxine, à l'imiquimod, à la cryothérapie, à l'électrocoagulation, au laser ou à la chirurgie selon le type de lésion. Les rechutes sont fréquentes. La meilleure prise en charge consiste en un traitement radical de toutes les lésions et une surveillance régulière. Face à ces difficultés thérapeutiques, le traitement préventif par la vaccination anti-HPV est primordial. Les recommandations vaccinales sont les mêmes qu'en population générale.

Leucoplasie orale chevelue

Il s'agit d'une atteinte muqueuse due au virus d'Epstein-Barr, indolore, se présentant sous forme de plaques linéaires blanchâtres, porcelaine, discrètement en relief, présentes le plus souvent sur les bords latéraux de la langue, plus rarement sur les muqueuses jugales. Le principal diagnostic différentiel est la candidose buccale dans sa forme pseudo-membraneuse, mais les pseudo-membranes du muguet de la langue se détachent bien à l'abaisse-langue, à la différence des lésions de leucoplasie orale chevelue. Elle témoigne en règle d'une immunodépression majeure. Il n'y a pas de traitement autre que la reconstitution immunitaire.

Primo-infection

La primo-infection VIH s'accompagne souvent (50 % des cas environ) d'un exanthème maculopapuleux, évoquant l'éruption de la syphilis secondaire, associé à une atteinte muqueuse et à un syndrome pseudogrippal sévère avec syndrome mononucléosique (cf. *chapitre « Primo-infection »*).

Infections mycosiques

Les dermatophyties restent fréquentes [12]. En revanche, les infections muqueuses (candidose buccale) et profondes (cryptococcose, histoplasmose, pénicilliose) avec manifestations cutanées ne sont quasiment plus observées chez les patients bien contrôlés par le traitement ARV.

Candidoses

La candidose buccale, autrefois manifestation la plus fréquemment observée, a vu sa fréquence diminuer spectaculairement avec la reconstitution immunitaire [12]. Les atteintes cutanées superficielles (intertrigo), des phanères (périonyxis) et du cuir chevelu (folliculite pustuleuse de la candidose cutanéosystémique de l'héroïnomane) sont rares. L'examen direct d'un prélèvement cutané ou muqueux retrouve la présence de levures et de filaments pseudomycéliens. *Candida albicans*, espèce la plus fréquemment en cause, est identifiée par culture.

Le traitement initial des candidoses cutanéomuqueuses repose sur les antifongiques locaux (suspension buvable d'amphotéricine B, topiques locaux à base de nystatine) plus ou moins associés à un traitement antifongique systémique (fluconazole). La durée du traitement est variable selon la forme clinique (cutanée ou muqueuse), le traitement prescrit (oral ou local) et la posologie de fluconazole (100 mg/j pendant 7 jours en cas de candidose buccale, 200 mg/j pendant 14 jours en cas de candidose œsophagienne associée). Les rechutes sont fréquentes en cas d'immunodépression majeure (CD4 < 100/mm^3) ; on peut alors utiliser une prophylaxie par des antifongiques locaux.

Dermatophyties

Elles se présentent sous forme d'onychomycose (onyxis), d'intertrigo (interdigitoplantaire, inguinocrural), d'atteinte de la peau glabre (improprement appelée « herpès circiné ») et du cuir chevelu (teigne). Les onyxis des ongles des pieds sont particulièrement fréquents en dessous de 100 CD4/mm^3 et l'aspect d'ongle blanc (onychomycose sous-unguéale totale) est très évocateur d'une immunodépression sous-jacente [1,13].
Des formes profuses ou atypiques ont été décrites : teigne étendue du cuir chevelu, kératodermie palmoplantaire, dermatophytie disséminée.
Le diagnostic repose sur l'examen direct et la culture. Le dermatophyte le plus souvent identifié est *Trichophyton rubrum*.
Les lésions de la peau glabre sont traitées localement. Les lésions des phanères justifient le recours aux antifongiques systémiques : terbinafine 250 mg/j, kétoconazole 400 mg/j, plutôt que griséofulvine plus mal tolérée. La durée de traitement varie selon la forme clinique.

Pityriasis versicolor

Dû à *Malassezia furfur* (ex-*Pityrosporum ovale*), il est observé chez 1 à 5 % des patients [12]. Des formes diffuses ont été rapportées. Son traitement repose sur les antifongiques locaux, voire le kétoconazole *per os*.

Cryptococcose

Une localisation cutanée est présente dans 10 % des cas de cryptococcose. Les lésions sont initialement papuleuses, évoluant vers un nodule, une papule ombiliquée simulant un *molluscum contagiosum ou* une ulcération cutanée à type d'herpès. La mise en évidence de levures capsulées sur le frottis de la lésion ou sur la biopsie cutanée permet le diagnostic, confirmé ultérieurement par les cultures sur milieu de Sabouraud. Une atteinte méningée est recherchée systématiquement par la ponction lombaire.

Histoplasmose

L'histoplasmose à *Histoplasma duboisii* et *Histoplasma capsulatum* est endémique dans les zones intertropicales d'Afrique et d'Amérique ; la plupart des cas rapportés au cours du sida sont dus à *H. capsulatum*. L'atteinte cutanéomuqueuse est présente dans 10 % des histoplasmoses disséminées. Les aspects cliniques sont polymorphes : ulcérations oropharyngées ou cutanées, nodules, placards érysipélatoïdes, pseudofolliculites, papules ombiliquées à type de *molluscum contagiosum.* Le diagnostic repose sur l'examen direct d'un frottis de la lésion cutanée, la biopsie cutanée (petites levures non capsulées dans les histiocytes) et la culture sur milieu de Sabouraud.

Infections parasitaires

Gale

C'est la plus fréquente des infections parasitaires. Elle doit être évoquée systématiquement devant tout prurit, *a fortiori* si recrudescence nocturne et notion de contage. Les lésions élémentaires spécifiques de gale sont les sillons, les nodules et les vésicules situées dans des topographies évocatrices (espaces interdigitaux, poignets, régions génitales, axillaires, aréoles mammaires et fesses). Sa présentation clinique est parfois atypique chez les patients infectés par le VIH : lésions très profuses et hyperkératosiques, parfois même croûteuses, atteintes de la tête et du cou, atteintes hyperkératosiques isolées des plantes et des régions génitales. Le diagnostic parasitologique est difficile pour un opérateur peu expérimenté. La dermoscopie permet une confirmation rapide et non invasive du diagnostic, si elle est disponible et dans des mains entraînées. Le traitement est avant tout local et repose sur la perméthrine topique (Topiscab® 5 % crème) ou le benzoate de benzyle (Ascabiol® lotion) qui doivent être renouvelés après 7 jours (absence d'activité ovicide). Il doit s'accompagner de la désinfection des vêtements et de la literie (lavage à 60 °C) et du traitement des sujets contacts. L'ivermectine (Stromectol®), à la posologie de 200 µg/kg en une prise unique, à renouveler systématiquement une semaine plus tard, est également très efficace et peut compléter le traitement local dans les formes profuses.

Demodex folliculorum

Demodex folliculorum est responsable de lésions prurigineuses, papulo-nodulaires ou folliculaires touchant le tronc, le visage et le cou. Le traitement repose sur l'application locale de crotamiton (Eurax® crème), de perméthrine (Topiscab® crème à 5 %, hors AMM) ou sur l'ivermectine par voie orale.

Néoplasies cutanéomuqueuses

Parmi les néoplasies cutanéomuqueuses (*tableau 2*), la maladie de Kaposi est devenue moins fréquente que les carcinomes cutanés non classant sida, principalement des carcinomes basocellulaires [14].

Tableau 2 Dermatoses non infectieuses les plus fréquentes au cours de l'infection VIH

Néoplasies	Dermatoses courantes (ni infectieuses, ni néoplasiques)
Maladie de Kaposi	Dermite séborrhéique
Carcinome épidermoïde	Eczéma, xérose, ichtyose
Carcinome basocellulaire	Prurit, prurigo
Mélanome malin	Toxidermies
	Psoriasis
	Arthrite réactionnelle
	Syndrome des doigts rouges
	Porphyrie cutanée tardive (HCV)

Maladie de Kaposi (cf. *chapitre spécifique*)

Lymphomes (cf. *chapitre « Atteintes hématologiques »*)

La maladie de Hodgkin, les lymphomes B et indifférenciés sont fréquents au cours du sida et même depuis l'avènement des HAART, mais leurs localisations cutanéo-muqueuses sont exceptionnelles.
Les lymphomes T sont exceptionnels, même dans les pays d'Afrique et des Caraïbes où la prévalence du HTLV-1 est importante.

Autres néoplasies

Elles sont de plus en plus fréquentes, probablement en lien avec le vieillissement de la population VIH, l'exposition solaire cumulée (chez les individus à peau blanche) et l'immunodépression. Les cancers cutanés primitifs sont les plus fréquents parmi les néoplasies non classant sida du patient VIH. Les mélanomes sont volontiers de présentation atypique et surtout plus agressifs. Le rôle de l'HPV dans le développement des carcinomes épidermoïdes agressifs ano-génitaux et oraux, ainsi que dans l'épidermodysplasie verruciforme, est clairement établi. Les carcinomes basocellulaires, le plus souvent superficiels, sont fréquents et surviennent précocement. Ils ne semblent pas plus agressifs mais rechutent volontiers.
Le dépistage précoce de ces lésions tumorales nécessite un examen dermatologique annuel comprenant un examen de tout le tégument et des muqueuses. Le sur-risque de développer un carcinome cutané lié à l'exposition solaire, au phototype clair et à l'immunodépression doit être clairement exposé au patient lors de la consultation. Toute nouvelle lésion ou modification de lésion préexistante doit être biopsiée au moindre doute.

Autres manifestations dermatologiques

Sans être spécifiques, elles peuvent faire évoquer le diagnostic d'infection VIH par leur caractère inhabituel, chronique, profus ou leur résistance aux traitements classiques. Une sérologie VIH doit alors être proposée. Seules les plus courantes d'entre elles seront décrites (*tableau 2*).

Dermite séborrhéique

C'est une manifestation fréquente au cours de l'infection VIH mais très peu spécifique. Sa fréquence et sa sévérité augmentent avec le degré d'immunodépression. Le rôle pathogénique de *Malassezia furfur* est discuté. Elle se manifeste par des lésions érythémato-squameuses des zones séborrhéiques médiofaciales (plis nasogéniens, sourcils) et du cuir chevelu. Son extension en dehors de la face et son caractère chronique ou récidivant évoquent le diagnostic d'infection VIH. Le traitement d'attaque repose sur l'application locale rapidement dégressive de dermocorticoïde de classe faible, suivie d'antifongiques locaux (kétoconazole et ciclopiroxolamine). Le visage et le cuir chevelu doivent être traités ; un traitement d'entretien par antifongique topique est nécessaire.

Prurit, prurigo

Le prurigo est fréquent en zone tropicale, où il représente un bon marqueur clinique d'infection VIH [15]. Il est la conséquence d'un prurit chronique inexpliqué. L'hypothèse d'une hypersensibilité aux piqûres d'insectes (mouches, moustiques) est la plus probable.
Le prurigo est marqué par un prurit et des lésions papulovésiculeuses et nodulaires, rapidement érodées, diffuses, de taille variable, prédominant initialement au niveau des faces d'extension des membres (coude, genou, dos du pied, dos des mains) souvent atteintes de façon symétrique, et parfois diffuses au reste du corps. Elles sont associées à des lésions de grattage : excoriations linéaires, lichénification, macules hyperpigmentées résiduelles. Une surinfection bactérienne par le staphylocoque et/ou le streptocoque est fréquente. L'histologie montre un infiltrat dermique inflammatoire non spécifique.
Le meilleur traitement est la reconstitution immunitaire. Sinon l'évolution est capricieuse et chronique. Certains cas peuvent bénéficier d'un traitement antibiotique (antistaphylococcique, antistreptococcique), d'une éviction médicamenteuse (toxidermie, dermite de contact), de l'application locale d'émollients, parfois de répulsifs. La recherche d'une cause générale (lymphome, helminthiase, etc.) doit être systématique. Dermocorticoïdes, antihistaminiques et émollients sont d'efficacité variable selon les patients. En cas d'échec, la photothérapie est efficace.

Xérose, eczéma

La xérose ou sécheresse cutanée est observée chez un tiers des patients atteints de sida. C'est une cause majeure de prurit. Elle est aggravée par certains ARV, notamment certaines antiprotéases. Elle est plus fréquente en cas d'atopie et pendant l'hiver. Elle s'aggrave en même temps que le déficit immunitaire. Le traitement consiste en l'application locale d'un émollient.

Toxidermies

Étiologies et facteurs de risque

L'infection VIH favorise les toxidermies. Dans la plupart des cas, il s'agit d'éruptions maculopapuleuses d'évolution bénigne, cédant habituellement en quelques jours et ne nécessitant pas obligatoirement l'interruption du traitement inducteur si celui-ci est indispensable.
Ces toxidermies semblent beaucoup moins fréquentes chez les sujets à peau noire, Africains ou Haïtiens, pour les sulfamides antibactériens comme pour la névirapine. Elles sont principalement observées au cours des traitements curatifs de la pneumocystose (association triméthoprime-sulfaméthoxazole), de la toxoplasmose (association pyriméthamine-sulfadiazine, pyriméthamine-clindamycine), de la tuberculose (isoniazide, rifampicine) et des infections bactériennes (pénicillines). Dans ces infections, elles compliquent 30 à 75 % des traitements [16]. La seule étude prospective ayant recherché les facteurs de risques d'une toxidermie aux sulfamides a montré qu'une lymphocytose CD8 élevée et un âge inférieur à 36 ans prédisposaient à une toxidermie ; les marqueurs d'infections virales actives (VIH, EBV, CMV, HHV6, Parvovirus B19), un

génotype ou phénotype acétyleur lent et un déficit en gluthation n'étaient pas associés à un risque accru [17]. Certains ARV, dans les trois classes thérapeutiques, sont aussi responsables de toxidermies parfois sévères. Les plus souvent en cause sont l'abacavir et la névirapine, dans une moindre mesure l'atazanavir, le fosamprénavir et l'éfavirenz. La névirapine est responsable d'exanthème maculopapuleux chez 10 % des patients et de syndromes de Stevens-Johnson (SJS)/Lyell chez 0,3 ‰ d'entre eux. La névirapine, qui n'est plus guère utilisée et pour le moins plus recommandée, est le médicament antirétroviral le plus souvent en cause dans les toxidermies bulleuses graves chez les patients infectés par le VIH. L'abacavir est responsable de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS) chez 4 % des patients. Il existe une prédisposition génétique importante à ce syndrome en présence d'haplotypes HLA-B*5701. Ce marqueur doit être absent pour débuter un traitement par abacavir.

Formes cliniques

Les principales formes cliniques de toxidermies observées sont des exanthèmes maculopapuleux, des DRESS et des SJS/Lyell, qui peuvent engager le pronostic vital.
Les toxidermies apparaissent habituellement entre le 8e et le 12e jour de traitement (sauf le DRESS, d'apparition retardée, entre 10 et 60 jours) sous forme d'un exanthème diffus maculopapuleux prurigineux, parfois fébrile. Elles peuvent être spontanément résolutives en l'absence de tout changement de traitement. Mais un exanthème diffus peut aussi correspondre aux signes inauguraux d'une toxidermie grave : DRESS ou SJS/Lyell, dont la fréquence, pour les sulfamides, est 100 fois plus élevée chez les patients infectés par le VIH.

Conduite à tenir

La poursuite du traitement en dépit de la toxidermie (*treating through hypersensitivity*) se fait au cas par cas, en milieu spécialisé. Elle impose la recherche pluriquotidienne de signes de gravité clinique et quotidienne de signes biologiques (*tableau 3*).

Tableau 3 Critères de gravité des toxidermies

Cliniques	Fièvre, altération profonde de l'état général Atteinte muqueuse Signe de Nikolsky Bulles de grande taille Nécrose cutanée Œdème du visage Pustules Surface corporelle atteinte > 60 % Atteintes viscérales
Biologiques	Hyperéosinophilie > 1 500/mm^3 ou > 10 % Cytolyse hépatique > 2N, cholestase avec PAL > 1,5N Insuffisance rénale organique Na+/K+ urinaire > 1 Altérations des gaz du sang, élévation de la troponine

Elle est d'autant plus risquée que le médicament a une demi-vie longue (sulfadiazine > sulfaméthoxazole, névirapine > éfavirenz). Au cours du traitement des infections opportunistes, la résolution spontanée de l'éruption une à deux fois sur trois peut autoriser le maintien du traitement pendant quelques jours en l'absence de tout signe de gravité (fièvre, bulle, signe de Nikolsky, atteinte muqueuse, atteinte hématologique ou viscérale) et d'alternative médicamenteuse. Il est contre-indiqué avec les ARV (névirapine et abacavir, surtout) responsables de toxidermies graves, ce d'autant que les alternatives thérapeutiques sont nombreuses. De même, la réintroduction d'un médicament inducteur de toxidermie grave (SJS/Lyell, DRESS) est formellement contre-indiquée. Un bilan allergologique peut être réalisé entre 6 semaines et plus de 6 mois (DRESS, SJS/Lyell) après l'épisode, en l'absence de toute corticothérapie générale ou locale et d'antihistaminiques. Il doit être pratiqué par des équipes entraînées à leur réalisation et à leur interprétation.

La réintroduction d'un médicament, lorsqu'elle est autorisée, doit se faire à faibles doses sous surveillance hospitalière. Compte tenu de leur caractère irremplaçable, dans certains cas, une désensibilisation aux sulfamides ou aux pénicillines peut être discutée. Ces protocoles reposent sur l'administration initiale, *per os* ou par voie intraveineuse, de doses infinitésimales, doublées à intervalles relativement rapprochés (15 à 20 minutes), pour aboutir à une dose thérapeutique en quelques heures pour les traitements curatifs. Le schéma que nous proposons avec le cotrimoxazole pour le traitement préventif figure dans le *tableau 4*. Dans notre expérience, un taux de succès à 3 mois de 77 % a été observé parmi 48 patients [18]. Les échecs sont le plus souvent observés le premier jour ; leur gravité potentielle incite à la prudence. Dans la littérature, le taux de succès varie de 33 à 100 % et le principe de la désensibilisation est considéré comme peu risqué. La pratique d'un test épicutané peut aider à prendre une décision : un résultat positif contre-indique la réintroduction tandis qu'un résultat négatif serait plus engageant. L'induction d'une tolérance est donc possible mais non dénuée de risque, offrant une éventuelle solution à une impasse thérapeutique. L'efficacité n'est cependant pas constante et la réintroduction doit toujours se discuter en fonction du patient, de la gravité de la réaction cutanée médicamenteuse, de la maladie à traiter et des alternatives thérapeutiques possibles.

Tableau 4 Désensibilisation au cotrimoxazole (TMP-SMX) dans la prophylaxie de la pneumocystose (d'après Caumes *et al.* [18])

Jours	Horaires	Quantité	Posologie
J1	H0 (9 h) H2 (11 h) H4 (13 h) H8 (17 h)	0,1 ml* 0,2 ml 0,5 ml 1 mL	0,8-4 mg 1,6-8 mg 4-20 mg 8-40 mg
J2	H24 (9 h) H30 (15 h) H36 (21 h)	2 ml 4 ml 5 ml	16-80 mg 32-160 mg 40-200 mg

À partir de J3, 1 comprimé du dosage faible (80 mg TMP-400 mg SMX) tous les matins ; ne pas interrompre puis réintroduire sans avis médical.

** La désensibilisation est initiée avec la suspension buvable pédiatrique ; 1 cuillère-mesure = 5 ml = 40 mg TMP-200 mg SMX.*

Prévention

Aucun médicament ne permet de prévenir les toxidermies. Le dépistage systématique de l'haplotype HLA-B*5701 a permis de diminuer significativement le risque de toxidermie à l'abacavir.

Folliculites

Elles réalisent une éruption parfois prurigineuse de pustules centrées par un poil. Elles siègent au niveau des membres, des régions pileuses axillaire et pubienne, et du visage. Les cultures et l'examen direct des biopsies cutanées peuvent mettre en évidence divers micro-organismes : *Staphylococcus aureus, Demodex folliculorum*, dermatophyte. L'évolution est alors favorable avec une thérapeutique anti-infectieuse adaptée, associée à une antisepsie locale. Une folliculite peut également survenir au cours de la reconstitution immunitaire.

Autres manifestations

Psoriasis

Il n'est pas plus fréquent au cours de l'infection VIH, mais il existe une modification de sa présentation et de son évolutivité : forme floride et atypique, atteinte articulaire plus fréquente, résistance au traitement habituel, sensibilité aux traitements ARV. Le traitement est l'acitrétine (Soriatane®) en l'absence de contre-indications, éventuellement associée à une photothérapie.

Arthrites réactionnelles

Elles sont fréquentes chez le patient VIH et souvent révélées par une kératodermie palmoplantaire associée à une balanite circinée, et parfois à une atteinte muqueuse (uvéite) et aux arthralgies. L'atteinte cutanée peut être extrêmement profuse et simuler un psoriasis. L'association à l'antigène d'histocompatibilité HLA-B27 est fréquente. La recherche d'un facteur infectieux déclenchant shigellose, salmonellose, yersiniose, chlamydiose est nécessaire.

Hyperpigmentation

Les hyperpigmentations (ongles, muqueuse buccale, peau) ont de multiples causes possibles : médicamenteuses (zidovudine, clofazimine, etc.), carentielles (vitamine B12, folates) ou endocriniennes (insuffisance surrénalienne, etc.). L'hyperpigmentation peut être photodistribuée et être alors conséquence d'une photosensibilité médicamenteuse (sulfamides, cyclines, fluoroquinolones) ou d'une photoallergie de contact. Elle peut aussi s'intégrer dans le cadre de la porphyrie cutanée tardive (avec l'hypertrichose malaire et les bulles du dos des mains et des doigts), associée à une infection par le virus de l'hépatite C.

Lésions des phanères

Chez les sujets à peau noire infectés par le VIH, l'aspect des cheveux est souvent très caractéristique : blanchiment de la chevelure (canitie), disparition de l'aspect crépu (trichopathie soyeuse) et allongement de la longueur des cils (hypertrichose ciliaire). Chez les sujets caucasiens, la perte des cheveux entre dans le cadre du vieillissement précoce observé à un stade évolué de l'infection.
Des anomalies des ongles sont très fréquemment observées chez les patients infectés par le VIH (67 % *versus* 34 % chez des patients non infectés par le VIH ; $p < 0{,}001$) [19]. Les principaux signes observés sont des leuconychies (14 %) et des mélanonychies longitudinales (14 %). Des pigmentations unguéales bleutées chez les patients à peau noire semblent être un marqueur d'immunodépression avancée [1]. La principale maladie unguéale est une onychomycose (30 % des patients *versus* 12 % des contrôles ; $p < 0{,}001$). Il a également été décrit un érythème péri-unguéal souvent associé à un érythème distal des doigts, rapporté sous le nom de syndrome des doigts rouges et associé à une infection par le virus de l'hépatite C ou par le seul VIH.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Le rétablissement d'une immunité correcte peut s'accompagner de l'apparition (ou de l'aggravation) de dermatoses (préexistantes) infectieuses ou non infectieuses lors de l'instauration du traitement ARV [20]. Il s'agit de réaction paradoxale au cours de la tuberculose ou d'autres infections à mycobactéries, de réactivation *in situ* de zona, d'herpès, d'HPV, de maladie de Kaposi, de prurigo, de dermatite atopique, voire l'apparition de sarcoïdose ou de lupus érythémateux systémique.
Une folliculite peut également survenir au cours de la reconstitution immunitaire dont elle constitue une manifestation fréquente. Elle relève dans ce cas de l'application de dermocorticoïdes plutôt que d'antiseptiques ou d'antibiotiques.

Conclusion

L'apparition de traitements ARV efficaces a bouleversé les atteintes dermatologiques observées au cours de l'infection VIH. Aux manifestations infectieuses classiques sont venus s'ajouter les effets indésirables cutanés des ARV (toxidermies), les conséquences de la reconstitution immunitaire, et les infections sexuellement transmissibles. La surveillance doit devenir de plus en plus attentive, en vue de dépister précocement les cancers cutanés et muqueux.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Monsel G, Ly F, Canestri A, *et al*. Prevalence of skin disorders in HIV patients in Senegal and relationship to degree of immunosuppression. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:187-93.

[2] Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998;134:1290-2.

[3] Hengge UR, Franz B, Goos M. Decline of infectious skin manifestations in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1069-70.

[4] Haute Autorité de Santé. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Recommandation de bonne pratique. 2019. [Internet] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes

[5] Monsel G, Palich R, Caumes É. Syphilis : quoi de nouveau ? *Rev Prat* 2018;68:881-5.

[6] Caumes E. Infections à *Herpes simplex virus* et varicelle-zona au cours de l'infection par le VIH. *Med Mal Infect* 1998;28: 245-52.

[7] Seang S, Boutolleau D, Burrel S, *et al*. Long-term follow-up of HIV-infected patients once diagnosed with acyclovir-resistant herpes simplex virus infection. *Int J STD AIDS* 2014;25:676-82.

[8] Strick LB, Wald A, Celum C. Management of Herpes simplex virus type 2 infection in HIV type 1 infected persons. *Clin Inf Dis* 2006;43:347-56.

[9] Schwartz JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with human immunodeficiency virus infection: A review of twenty-seven patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:583-8.

[10] Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, *et al*. Frequency of occult high grade squamous intraepithelial neoplasia and invasive cancer in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2010;51:107-10.

[11] Meys R, Gotch FM, Bunker CB. Human papillomavirus in the era of highly active antiretroviral therapy for human immunodefiency virus: An immune reconstitution-associated disease. *Br J Dermatol* 2010;162:6-11.

[12] Ramos-E-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, *et al.* Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol* 2010;28:217-25.

[13] Dompmartin D, Dompmartin A, Deluol AM, *et al*. Onychomycosis and AIDS: Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol* 1990;29:337-9.

[14] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018;378:1029-41.

[15] Liautaud B, Pape JW, DeHovitz JA, *et al*. Pruritic skin lesions: A common initial presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1989;125:629-32.

[16] Coopman SA, Johnson RA, Platt R, *et al.* Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328: 1670-4.

[17] Eliaszewicz M, Flahault A, Roujeau JC, *et al.* Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40-6.

[18] Caumes E, Guermonprez G, Lecomte C, *et al*. Efficacy and safety of trimethoprime-sulfamethoxazole desensitization in 48 human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1997;133:465-9.

[19] Cribier B, Mena ML, Rey D, *et al.* Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus; A prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998;134:1216-20.

[20] DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-54.

Manifestations oculaires

Valérie Pourcher, Bahram Bodaghi

Introduction

L'introduction des traitements antirétroviraux (ARV) a profondément modifié l'épidémiologie des manifestations oculaires du VIH. La rétinite à cytomégalovirus (CMV) reste la majeure cause de perte de vision chez les patients au stade sida [1]. Les autres infections opportunistes de l'œil sont devenues rares, sauf la syphilis qui est en augmentation [1,2]. On estime que la prévalence des différentes complications oculaires d'origine infectieuse chez les patients au stade sida est inférieure à 1 % [3]. De plus, depuis l'introduction des ARV, la prévalence du décollement rétinien a diminué tandis que celles de la cataracte et de l'œdème maculaire ont augmenté, surtout chez les patients avec un syndrome de reconstitution immunitaire paradoxale avec atteinte oculaire (*immune recovery uveitis* - IRU).
Par ailleurs, les patients infectés par le VIH (PVVIH) sont plus à risque de développer des anomalies de la fonction visuelle que la population générale [4]. Environ un tiers d'entre eux présente des déficits du champ visuel en périmétrie automatisée. Même avec un fond d'œil parfaitement normal, les anomalies de la vision des couleurs et de la sensibilité aux contrastes sont plus fréquentes chez les PVVIH [5]. Le terme de désordres neurorétiniens a été proposé pour définir cette atteinte de la fonction visuelle en l'absence de toute comorbidité oculaire, dont l'étiologie reste discutée : micro-angiopathie rétinienne, toxicité mitochondriale liée au VIH ou au traitement ARV. Nous décrivons dans ce chapitre les manifestations cliniques oculaires les plus fréquentes au cours de l'infection VIH.

Rétinite à CMV

Aspects cliniques

Les rétinites à CMV surviennent habituellement chez des patients avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3, justifiant la surveillance régulière du fond d'œil chez ces patients. On distingue trois types de lésions liées au CMV :

- la forme agressive, caractérisée par des zones confluentes de nécrose rétinienne hémorragique qui obscurcissent le détail choroïdien (*figures 1a et 1b*) ;
- la forme indolente, caractérisée par l'absence de nécrose massive ; la lésion active a un aspect granulaire avec un bord actif peu épais et souvent une zone d'atrophie au centre sans hémorragie ni vasculite (*figure 2*). Le vitré est classiquement calme, témoin de l'immunodépression profonde ;
- enfin, l'angéite givrée, qui reste une présentation rare mais particulièrement grave, avec des vasculites rétiniennes au pôle postérieur et en périphérie entourées de zones hémorragiques (*figure 3).* Environ 20 % des patients sont asymptomatiques.

Les autres peuvent se plaindre d'un flou visuel, de corps flottants ou de scotomes. La symptomatologie augmente avec la durée d'évolution et l'atteinte du deuxième œil [6].

Un foyer CMV au niveau de la fovéa ou de la papille entraînera une perte de l'acuité visuelle tandis que les lésions périphériques provoqueront un rétrécissement du champ visuel.

Figure 1a Forme nécrotico-hémorragique d'une rétinite à CMV en périphérie inférieure de l'œil gauche chez un patient de 36 ans dont la séropositivité a été découverte récemment

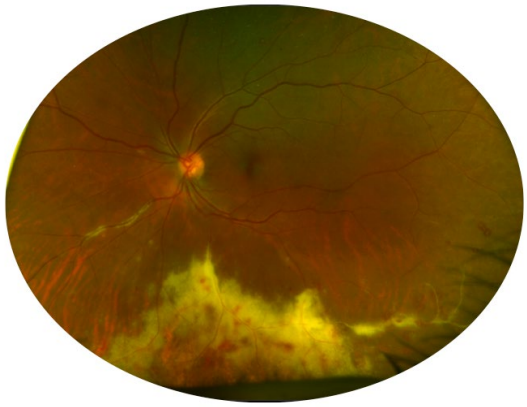


Figure 1b Cicatrisation de la rétinite après initiation du traitement antiviral systémique et intravitréen

Figure 2 Forme indolente, granuleuse de rétinite à CMV en périphérie rétinienne chez un patient au stade sida

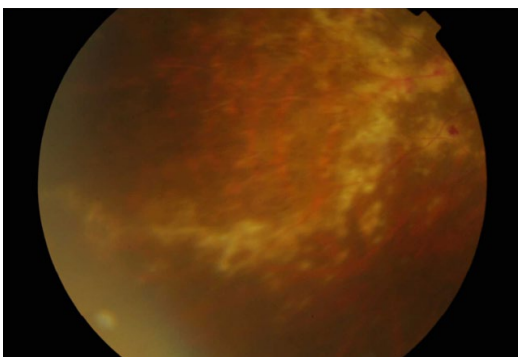
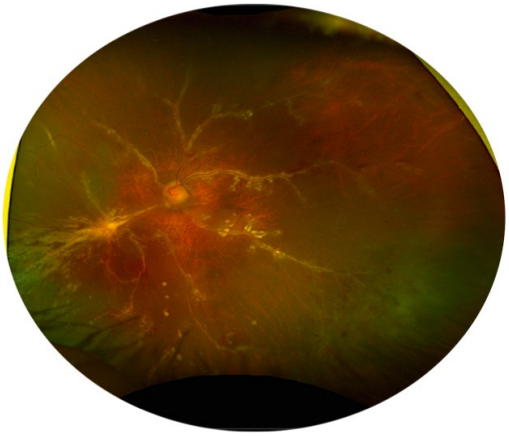


Figure 3 Angéite givrée principalement localisée au pôle postérieur de l'œil gauche faisant découvrir une séropositivité VIH à un stade avancé



Traitement

Sans traitement, on aboutit à une destruction quasi totale de la rétine avec décollement au bout de 4 à 6 mois. Le traitement de la rétinite à CMV repose sur les antiviraux spécifiques du CMV et le traitement ARV, institué dans un délai de deux semaines après l'initiation du traitement anti-CMV afin de diminuer le risque d'IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) si le patient n'a jamais été traité ou s'il était en rupture de traitement.
La thérapeutique sera guidée par la localisation de la lésion :
- les lésions comportant une menace imminente pour la fovéa ou la papille seront traitées par des injections intravitréennes associées à un traitement systémique ;
- pour une lésion qui ne menace pas la vue, un traitement systémique peut suffire.

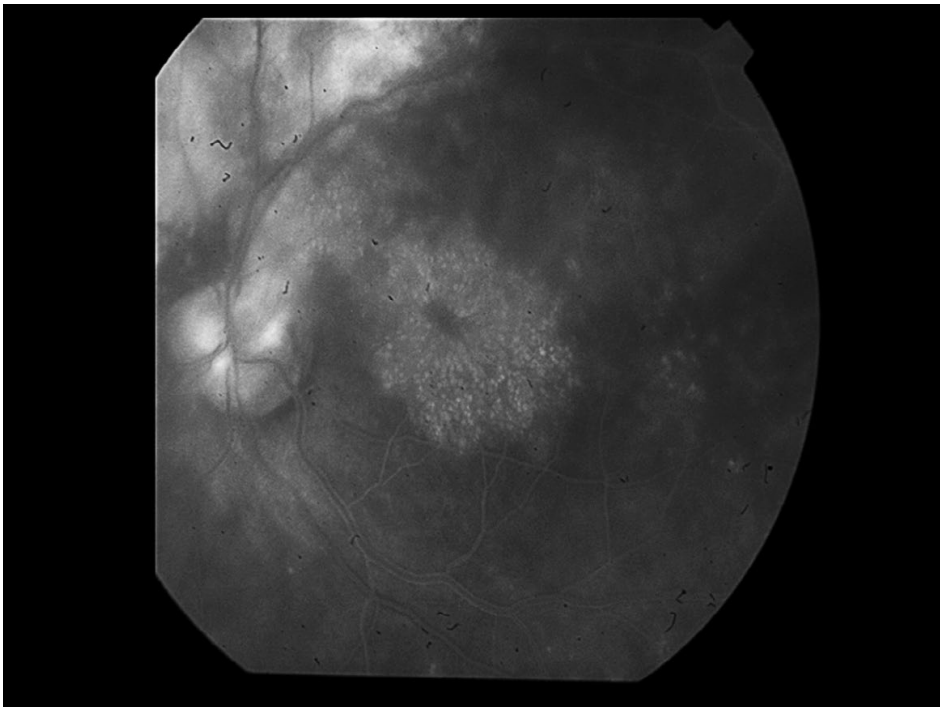
Dans tous les cas, même si la lésion est strictement unilatérale, l'injection intravitréenne seule n'est pas une option. Le traitement systémique est indispensable pour empêcher l'atteinte extra-oculaire ainsi que l'atteinte de l'œil adelphe.
Le valganciclovir par voie orale (900 mg × 2/j) est aussi efficace dans le traitement de la rétinite à CMV que le ganciclovir (5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours) ou le foscarnet (180 mg/kg/j en 2 ou 3 perfusions espacées de 12 ou 8 heures, d'une heure minimum chacune associée impérativement à une hydratation pendant 14 à 21 jours). Ce mode d'administration orale du valganciclovir libère les patients de l'inconfort et des inconvénients liés au cathéter.
En cas de réplication CMV systémique, la PCR CMV devra être réalisée au minimum une fois par semaine jusqu'à négativation, puis tous les 15 jours jusqu'à reconstitution immune. La surveillance du fond d'œil dépend du type d'atteinte rétinienne, mais devrait être effectuée en moyenne tous les 7 à 10 jours jusqu'au début de la cicatrisation et ensuite toutes les 3 semaines jusqu'à cicatrisation complète.
Le risque de complications des injections intravitréennes est faible mais sévère : endophtalmie, hémorragie intravitréenne et décollement de la rétine.
En cas de restauration immunitaire, le traitement d'entretien peut être arrêté si la rétinite est inactive, si le traitement a duré au moins 3 mois, la charge virale VIH est indétectable avec un taux de CD4 ⩾ 100/mm^3 depuis au moins 3 mois.

La majorité des patients qui ne voient pas leur immunité restaurée sous ARV feront tôt ou tard une récidive de rétinite à CMV malgré le traitement d'entretien. Ce traitement d'entretien est le même que celui d'attaque mais à demi-dose. Les récidives précoces peuvent être causées par une pénétration insuffisante des médicaments ou par un manque d'observance. Les récidives tardives (après au moins 3 mois de traitement d'entretien) doivent faire évoquer la possibilité d'une résistance du CMV aux antiviraux. Pour les patients qui font une récidive de rétinite à CMV sous traitement d'entretien, il est recommandé de passer à une association ganciclovir (ou valganciclovir) en combinaison avec le foscarnet en systémique et/ou intravitréen. La durée de l'intervalle libre sans lésion active et l'état immunitaire sous traitement ARV sont importants pour trancher entre progression et récidive sous traitement d'entretien.

Pronostic visuel

Le taux global de décollement secondaire de la rétine est de 2,3/100 œil-années et varie, entre autres, avec le statut immunitaire [7]. Le taux de cécité a diminué de 90 %, même pour les patients qui ne bénéficient pas d'une restauration de l'immunité.
L'IRU est une inflammation du segment postérieur qui s'observe chez les patients avec une rétinite à CMV inactive, initialement dans un contexte de restauration immunitaire sous ARV. Elle est caractérisée par des corps flottants dans le vitré et/ou une diminution de l'acuité visuelle, avec ou sans œdème maculaire cystoide (*figure 4*), formation de membranes épirétiniennes ou néovaisseaux de la rétine [8]. L'incidence de l'IRU est estimée actuellement à 0,04 par personne par an. Le facteur de risque majeur est l'étendue de la rétinite. Son traitement est difficile, avec une réponse variable à la corticothérapie. Le traitement chirurgical doit se discuter dans certaines situations : cataracte sous-capsulaire postérieure, membranes épirétiniennes et vitréo-rétinopathie proliférative.

Figure 4 Temps tardif de l'angiographie à la fluorescéine mettant en évidence un œdème maculaire cystoïde gauche chez une patiente souffrant d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

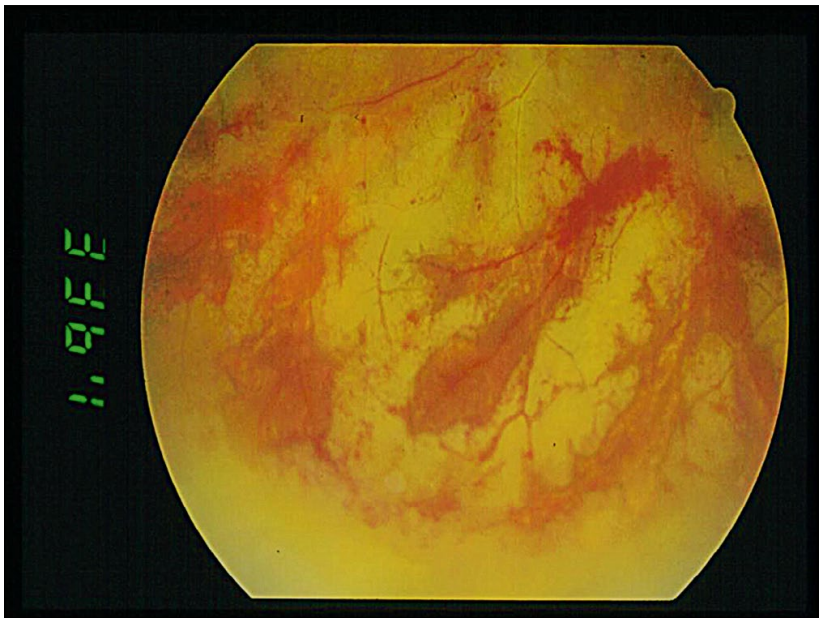


Rétinopathies herpétiques nécrosantes

Aspects cliniques

Les rétinopathies herpétiques nécrosantes font partie d'un spectre de maladies du segment postérieur, dont les deux formes les plus typiques sont la nécrose rétinienne aiguë (*acute retinal necrosis* - ARN) et le PORN (*progressive outer retinal necrosis*) [9].
L'ARN se manifeste chez des PVVIH ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm^3 ou un déficit immunitaire modéré, tandis que le PORN est une pathologie observée uniquement chez les patients avec une immunosuppression profonde.
Le PORN est causé majoritairement par le VZV (virus de la varicelle et du zona) (*figure 5*) et 2/3 des patients ont des antécédents de zona. Le PORN est caractérisé par une nécrose rétinienne qui s'étend rapidement à partir de multiples foyers blanchâtres en périphérie ou au pôle postérieur pour former des plages confluentes de nécrose massive. Il n'y a ni hyalite ni vasculite. Les patients peuvent se plaindre, par ordre décroissant de fréquence, d'une diminution de la vue, d'une impression de rétrécissement concentrique du champ visuel, de douleurs oculaires ou d'une tache sombre.
Différents virus herpétiques ont été isolés chez des patient avec ARN : le VZV, mais aussi l'HSV (*herpes simplex virus*) et occasionnellement le CMV, d'où l'intérêt de la ponction de chambre antérieure avec recherche du virus par PCR ou, le cas échéant, de la biopsie du vitré pour mettre en place rapidement un traitement spécifique. L'ARN est caractérisée par les critères proposés par l'*American Uveitis Society* : foyers bien délimités de nécrose rétinienne en périphérie, extension rapide et circonférentielle de ces foyers, vasculite artérielle occlusive, inflammation du segment antérieur et troubles vitréens importants [10].
En dehors des autres étiologies infectieuses potentielles, les lésions atypiques de pseudo-nécrose rétinienne doivent faire éliminer un lymphome vitréo-rétinien primitif, éventuellement associé à une atteinte du système nerveux central. L'analyse moléculaire de l'humeur aqueuse est d'une aide déterminante dans ces cas.

Figure 5 Nécrose rétinienne progressive externe (PORN) à VZV chez une patiente au stade sida



Pronostic visuel

Une névrite optique rétrobulbaire précède parfois la rétinite et peut expliquer une perte de l'acuité visuelle ou des déficits du champ visuel qui ne correspondent pas aux lésions rétiniennes. Environ 10 % des patients sont asymptomatiques au début ; 60 % à 70 % des patients finissent par avoir une atteinte bilatérale (beaucoup plus pour le PORN que pour l'ARN). Plusieurs facteurs contribuent à la perte de la fonction visuelle : l'atrophie optique, la nécrose rétinienne du pôle postérieur et la formation de multiples déchirures dans le tissu nécrotique responsables de décollements rétiniens complexes dans 70 % des cas. Le pronostic du PORN est particulièrement sombre puisqu'environ 60 % des patients deviennent aveugles.

Traitement

Compte tenu de la nature agressive du PORN, le traitement offrant les meilleures chances au patient associe antiviraux systémiques (foscarnet et soit aciclovir, soit ganciclovir) avec des injections intravitréennes de ganciclovir [11]. La chirurgie sera proposée en cas de décollement de rétine.
Le suivi de la charge virale intra-oculaire sous traitement est possible grâce aux ponctions itératives. Elle reste en plateau assez élevé pendant plusieurs semaines même si la clinique confirme la cicatrisation. Enfin, il est capital d'éliminer une méningite herpétique chez ces patients étant donné le risque de mortalité important.

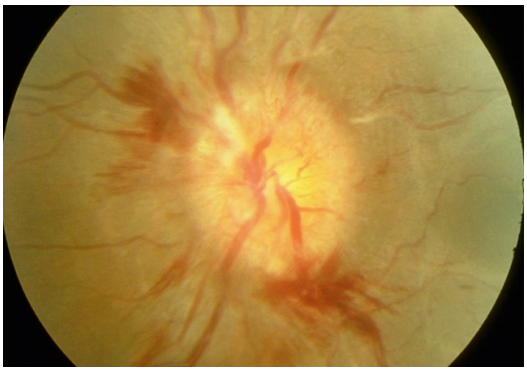
Manifestations oculaires de la cryptococcose

Aspects cliniques

La cryptococcose était une pathologie rare dont l'incidence a augmenté considérablement dans les années 1980 avec le VIH. Les patients avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3 sont les plus à risque. L'introduction des ARV a réduit la prévalence de cette maladie à 0,4 % dans les pays où ces traitements sont disponibles. Les sites de prédilection du cryptocoque sont le système nerveux central tout d'abord et ensuite, par ordre décroissant, la peau, le poumon et l'œil.
La méningo-encéphalite étant la manifestation classique d'une infection à cryptocoques, il est logique que les manifestations neuro-ophtalmologiques constituent l'atteinte oculaire la plus fréquente. En effet, deux grandes études qui ont analysé la prévalence et la nature des manifestations oculaires de la méningite à cryptocoques dans le cadre du sida arrivent à la même conclusion : l'œdème papillaire est l'atteinte la plus fréquente de la maladie (*figure 6*), tandis que les autres lésions intra-oculaires sont plutôt des complications rares [12]. Aussi bien l'œdème papillaire que la paralysie du nerf oculomoteur externe sont causés par une augmentation de la pression intracrânienne, qui est un facteur de risque important de mortalité. L'œdème papillaire important qui l'accompagne serait responsable de la perte de l'acuité visuelle, plus que l'inflammation du nerf optique et l'atrophie qui en résulte. D'autres manifestations neuro-ophtalmologiques peuvent être observées : paralysie du nerf oculomoteur commun, nystagmus, ophtalmoplégies inter- et supra-nucléaires et déficits du champ visuel.

La choroïdite multifocale est souvent bilatérale et se présente avec des nodules jaunâtres situés dans le pôle postérieur et en périphérie moyenne, qui ressemblent à des nodules tuberculeux. La forme la plus fréquente de cryptococcose intra-oculaire est la choriorétinite focale. Cette lésion apparaît d'abord comme une lésion blanchâtre ou jaunâtre avec peu ou pas d'inflammation du vitré. L'endophtalmie cryptococcique est beaucoup plus rare. Elle se développe probablement à partir d'une choriorétinite par extension directe dans le vitré. Quelques cas de cryptococcome oculaire ont été décrits.

Figure 6 Cryptococcose oculaire avec œdème papillaire hémorragique



Pronostic visuel

Le pronostic reste réservé, avec une mortalité à 6 mois de 30 à 57 % selon les études et selon la rapidité de mise sous ARV [13-15]. Il existe une différence de survie entre le Nord et le Sud : dans les pays à faibles ressources, plus de la moitié des patients meurt dans les 10 semaines suivant le diagnostic, tandis que dans les pays industrialisés, la mortalité n'est que de 10 % pour la même période. La prévalence de la cécité suite à une méningite à cryptocoques chez des patients sida varie de 5 % à 15 %.

Traitement

Le traitement de l'atteinte oculaire cryptococcique sera celui de la méningo-encéphalite à cryptocoques. Il comportera deux phases : induction avec amphotéricine B et flucytosine et maintenance avec fluconazole. L'élévation de la pression intracrânienne est une cause importante de mortalité lors des deux premières semaines de la maladie, d'où l'importance de la surveiller par des ponctions lombaires répétées jusqu'à ce que la pression se normalise ou les symptômes disparaissent. L'étiologie de l'atteinte visuelle dans la méningite à cryptocoques est multifactorielle et plusieurs conditions (neuropathie suite à l'hypertension intracrânienne, névrite optique, arachnoïdite, ischémie) soit seules, soit en combinaison, peuvent conduire à une atrophie optique et à la cécité. Un traitement d'appoint s'impose pour l'endophtalmie et le cryptococcome. Dans ces cas, une vitrectomie avec élimination d'une grande partie du tissu infecté, suivie d'une injection intra-vitréenne d'amphotéricine B, doit être envisagée.

Manifestations oculaires de la syphilis

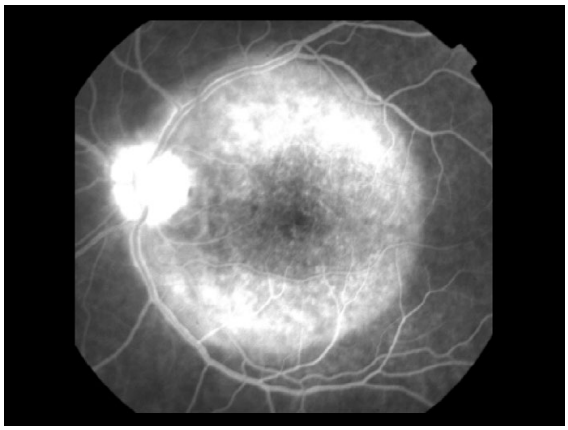
Aspects cliniques [16]

Si l'incidence des infections opportunistes a chuté après l'introduction des traitements ARV, l'incidence de la syphilis semble au contraire en hausse. En 2015, les CDC américains (*Centers for Diseases Control and Prevention*) ont rapporté 7,5 cas de syphilis primaire et secondaire pour 100000 habitants aux États-Unis, dont 54 % chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Le taux de co-infection par le VIH et la syphilis varie entre 20 et 70 %. Une étude a rapporté que l'incidence de la syphilis était de 62,3 pour 1000 années-personnes dans le groupe VIH, contre 0,8 pour 1000 années-personnes dans le groupe des non-VIH. Le principal groupe à risque est celui des HSH.

Les manifestations oculaires de la syphilis sont variées, mais la panuvéite est la plus fréquente. On distingue trois types d'uvéite postérieure syphilitique : *acute syphilitic placoid pigment chorioretinopathy* (*figure 7*), considérée comme pathognomonique de la syphilis, *syphilitic punctate inner retinopathy*, d'abord décrite chez des patients homosexuels mais ensuite aussi observée chez des patients immunocompétents, et la nécrose rétinienne syphilitique qui peut, quant à elle, mimer la rétinite à CMV [17].

Le diagnostic est basé d'une part sur la sérologie positive, d'autre part sur une observation minutieuse des lésions. Dans les plages de nécrose syphilitique, les hémorragies typiques de la rétinite à CMV sont absentes. La nécrose syphilitique a un aspect pommelé et semble recouverte d'une fine couche exsudative étalée sur la rétine, ce qui est différent de l'aspect dense et homogène de la nécrose virale en cas de rétinite à CMV. Enfin, les rétinites syphilitiques touchent la rétine interne et laissent rarement des cicatrices.

Figure 7 Temps intermédiaire d'une angiographie à la fluorescéine mettant en évidence une choriorétinopathie placoïde postérieure en plaque aiguë syphilitique de l'œil gauche



Pronostic visuel

Le pronostic visuel est similaire à celui du patient immunocompétent et dépend de la précocité de la prise en charge ainsi que de son agressivité. L'atteinte maculaire et papillaire sont les facteurs de risque péjoratifs. La corticothérapie peut être nécessaire au cas par cas mais doit être discutée avec l'infectiologue. Chez le patient VIH, l'uvéite

syphilitique se distingue par une prédilection pour le segment postérieur et est souvent bilatérale et progresse d'autant plus vite que le taux de lymphocytes CD4 est plus bas. Les échecs du traitement antibiotique sont plus nombreux en cas de co-infection syphilis-VIH.

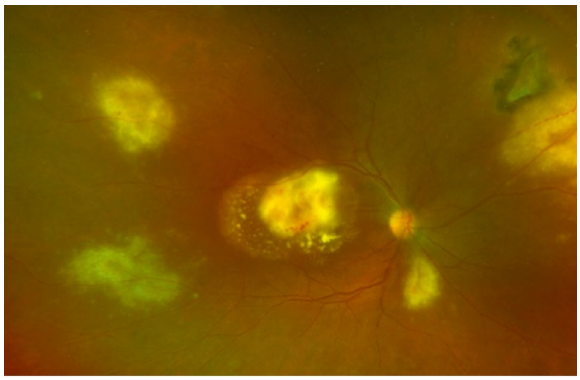
Traitement

Il repose, en l'absence d'allergie connue aux pénicillines, sur la pénicilline G, 18 à 24 millions UI/j par intraveineuse, soit 3 à 4 millions UI toutes les 4 heures, soit en continu pendant 14 jours. En cas d'allergie à la pénicilline, une désensibilisation doit être discutée et les cyclines peuvent être une alternative thérapeutique. Certains auteurs proposent aussi la ceftriaxone pour les formes ophtalmologiques, à la posologie de 2 g/j en intraveineuse pendant 14 jours.

Toxoplasmose et VIH

Dans le cadre du sida, à la différence de ce que l'on observe chez les patients immunocompétents, la toxoplasmose peut être une infection bilatérale, avec de multiples foyers dans un fond d'œil (*figure 8*) où il n'y a pas d'anciennes cicatrices chorio-rétiniennes. La prévalence exacte de ces lésions n'est pas connue.

Figure 8 Multiples foyers de rétinochoroïdite toxoplasmique de l'œil droit chez un patient au stade sida



Ceci suggère qu'il s'agit parfois d'une infection de *novo* et non pas d'une réactivation. Le diagnostic est parfois rendu difficile dans les formes extensives. La positivité de la sérologie sanguine n'est pas déterminante. L'analyse de l'humeur aqueuse ou plus rarement du vitré par PCR, évaluation du coefficient de charge immunitaire et *immunoblot* permettent un diagnostic de certitude [18].

Dans la moitié des cas, une atteinte oculaire est associée à une infection simultanée du système nerveux central, imposant la réalisation d'une imagerie systématique pour tous les patients VIH avec toxoplasmose oculaire. Le diagnostic différentiel entre un foyer de toxoplasmose et une rétinite à CMV peut être difficile. En cas de doute, le diagnostic sera établi par le Goldmann-Wittmer (production locale d'anticorps) et surtout par la biopsie vitréenne avec PCR pour la recherche de toxoplasmose et de CMV [19]. Le traitement de première ligne repose soit sur une association pyriméthamine/sulfadiazine et acide folinique, soit sur l'utilisation de triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant 6 semaines. Le traitement standard est efficace chez 75 % des patients, mais il doit être suivi d'un traitement d'entretien (même traitement à demi-dose) jusqu'à reconstitution immunitaire.

Tuberculose et VIH

Les manifestations oculaires de la tuberculose disséminée se situent surtout au niveau de la choroïde, sous forme de tubercules ou de granulomes. Les tubercules de Bouchut sont des lésions gris-jaunâtres au niveau du pôle postérieur. Leur taille peut varier de un tiers jusqu'à un demi diamètre papillaire. Leur nombre varie de quelques-uns à plusieurs dizaines et l'atteinte peut être uni- ou bilatérale. On peut observer une lésion souvent unique de plusieurs diamètres papillaires de largeur qu'on appelle un granulome [20]. Compte tenu de la difficulté du diagnostic de tuberculose disséminée chez les patients VIH très immunodéprimés, deux publications ont proposé l'examen du fond d'œil comme une stratégie potentielle pour dépister cette complication [21]. La prise en charge de la tuberculose oculaire est identique à celle de la tuberculose disséminée.

Atteinte oculaire à *Pneumocystis jirovecii*

La dissémination extrapulmonaire de *Pneumocystis jirovecii* est rare. On estime que la fréquence de la choroïdite à *P. jirovecii* est seulement de 0,1 % chez les patients sida [3]. Cette choroïdite est caractérisée par de multiples foyers jaunâtres, arrondis, situés au pôle postérieur et la périphérie moyenne (*figure 9*) au niveau de la choroïde stromale. Ces lésions ont tendance à s'élargir avec le temps et l'atteinte est bilatérale chez les trois quarts des patients. Comme il n'y a ni hyalite ni rétinite, la fonction visuelle n'est pas menacée. L'atteinte oculaire est un marqueur de dissémination généralisée et nécessite un traitement systémique standard.

Figure 9 Foyers de choroïdite diffuse de l'œil droit au cours d'une pneumocystose

Conclusion

Si l'incidence des atteintes opthalmiques liées à des infections opportunistes a diminué avec les traitements ARV administrés plus précocement et plus efficacement, les atteintes infectieuses, en particulier la syphilis, doivent conduire à dépister l'infection VIH. Les atteintes de l'œil sont variées et encore souvent révélatrices de cette infection.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Laovirojjanakul W, Thanathanee O. Opportunistic ocular infections in the setting of HIV. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29: 558-65.

[2] Biotti D, Bidot S, Mahy S, *et al.* Ocular syphilis and HIV infection. *Sex Transm Dis* 2010;37:41-3.

[3] Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, *et al.* Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology* 2007;114:780-6.

[4] Freeman WR, Van Natta ML, Jabs D, *et al*. Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol* 2008;145:453-62.

[5] Shah KH, Holland GN, Yu F, *et al*. Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group. Contrast sensitivity and color vision in HIV-infected individuals without infectious retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:284-92.

[6] Holland GN, Vaudaux JD, Shiramizu KM, *et al*. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy (1997 to 2000). *Am J Ophthalmol* 2008;145:12-22.

[7] Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, *et al*. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology* 2010;117:2152-61 e1-2.

[8] Otiti-Sengeri J, Meenken C, van den Horn GJ, *et al*. Ocular immune reconstitution inflammatory syndromes. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3:432-7.

[9] Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm* 1997;5:259-65.

[10] Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-7.

[11] Spaide RF, Martin DF, Teich SA, *et al*. Successful treatment of progressive outer retinal necrosis syndrome. *Retina* 1996;16:479-87.

[12] Kestelyn P, Taelman H, Bogaerts J, *et al.* Ophthalmic manifestations of infections with *Cryptococcus neoformans* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;116:721-7.

[13] Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, *et al*. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2016;374:542-54.

[14] Boulware DR, Meya DB. Antiretroviral therapy after cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;371:1166-7.

[15] Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, *et al*. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;370:2487-98.

[16] Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, *et al.* Ocular syphilis : An update. *Ocul Immunol Inflamm* 2017:1-9.

[17] Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:513-8.

[18] Fekkar A, Ajzenberg D, Bodaghi B, *et al*. Direct genotyping of *Toxoplasma gondii* in ocular fluid samples from 20 patients with ocular toxoplasmosis: Predominance of type II in France. *J Clin Microbiol* 2011;49:1513-7.

[19] Bourdin C, Busse A, Kouamou E, *et al*. PCR-based detection of *Toxoplasma gondii* DNA in blood and ocular samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2014;52:3987-91.

[20] Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis - an update. *Surv Ophthalmol* 2007;52: 561-87.

[21] Heiden D, Saranchuk P, Keenan JD, *et al.* Eye examination for early diagnosis of disseminated tuberculosis in patients with AIDS. *Lancet Infect Dis* 2016;16:493-9.

Atteintes hématologiques

Éric Oksenhendler, Lionel Galicier

Lymphomes

Les prolifération lymphoïdes agressives compliquant l'infection VIH sont dominées par les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH). Par ailleurs, on note une incidence accrue de lymphomes de Hodgkin.
Le diagnostic repose sur l'examen anatomo-pathologique, avec une importance croissante des techniques de biologie moléculaire pour classer ces hémopathies et définir le traitement le plus adapté. Cette complication de l'infection VIH doit être prise en charge dans une unité spécialisée, idéalement dans un service d'hématologie.

Données physiopathologiques

La survenue d'un lymphome a représenté, de façon assez stable jusqu'à une période récente, 4 à 6 % des événements inauguraux du sida. Une proportion relativement faible de ces lymphomes est liée directement au déficit immunitaire, avec une physiopathologie qui se rapproche de celle des proliférations lymphoïdes observées au cours d'autres déficits immunitaires comme en situation de transplantation d'organe. C'est le cas de la plupart des lymphomes primitifs du cerveau associés à l'EBV survenant chez des patients très immunodéprimés (cf. *infra*). La reconstitution immunitaire joue alors un rôle prépondérant dans l'obtention d'une rémission durable.
Dans la majorité des cas, le lymphome est associé à des évènements oncogéniques majeurs, qui peuvent être simples et uniques comme la translocation t(8;14) du lymphome de Burkitt, ou multiples et complexes comme dans les lymphomes des séreuses associés à HHV-8. La fréquence de l'association de ces lymphomes à des virus lymphotropes comme EBV et HHV-8 pour les cellules B, mais aussi HTLV-I pour les patients co-infectés par ce virus, souligne l'implication de ces virus dans la lymphomagénèse mais ne permet pas, à elle seule, d'expliquer la persistance d'un risque accru chez les patients infectés par le VIH, en particulier lorsque la réplication VIH est contrôlée [1].
Pour tenter d'expliquer ce sur-risque, il faut rappeler que l'indétectabilité de la charge virale plasmatique n'est pas synonyme de l'absence du VIH dans l'organisme. Des éléments indirects sont là pour le rappeler : persistance d'une lymphocytose CD8 et d'un syndrome « inflammatoire » *a minima* [2]. S'y ajoutent des éléments directs, comme la persistance d'antigènes viraux dans les organes lymphoïdes et la production de protéines virales comme la protéine *tat* [3,4]. Il est probable que cette persistance favorise une activation lymphocytaire B chronique et la survenue secondaire d'évènements oncogéniques comme certaines translocations chromosomiques. Une hypothèse alternative ou complémentaire est la possible non-reconstitution d'un compartiment immunologique particulièrement impliqué dans l'immunité antitumorale ou anti-EBV. La déplétion massive du compartiment des cellules lymphocytaires T de type *Natural Killer* invariant (iNKT), engagées en première ligne au cours de la primo-infection VIH,

et sa reconstitution très lente et incomplète sous traitement pourraient jouer un rôle sous cette hypothèse [5].

Épidémiologie

L'incidence des lymphomes non directement liés à l'importance du déficit immunitaire a augmenté parallèlement à l'allongement de la survie des patients. Au total, près de 10 % des patients infectés par le VIH développent un lymphome au cours de leur vie. Si depuis l'introduction des thérapeutiques antivirales combinées, l'incidence a nettement diminué, passant de valeurs autour de 100 à probablement moins de 30 pour 10 000 patients-année pour les lymphomes systémiques et de plus de 30 à 6 pour 10 000 patients-année pour les lymphomes primitifs du cerveau, ces taux restent nettement supérieurs, de l'ordre d'au moins un facteur 10, à ce qui est observé dans la population générale [6,7].
Le plus souvent, le lymphome survient dans un contexte de déficit immunitaire profond ; pourtant, une proportion croissante, supérieure à 50 % pour les LNH et supérieure à 80 % pour les lymphomes de Hodgkin, survient chez des patients dont la réplication virale est contrôlée. Compte tenu de la diminution considérable de l'incidence des principales complications infectieuses opportunistes, les lymphomes sont devenus une complication majeure de l'infection VIH en termes de morbidité et de mortalité [8].

Épidémiologie des lymphomes

- Les lymphomes sont une des premières causes de mortalité chez les patients vivant avec le VIH.
- La majorité des lymphomes est maintenant diagnostiquée chez des patients ayant un bon contrôle de la réplication VIH.

Diagnostic

Le diagnostic est évoqué le plus souvent en raison d'un syndrome tumoral, d'une fièvre prolongée parfois associée à des cytopénies ou d'une perte de poids rapide, plus rarement en présence d'une baisse inexpliquée des lymphocytes CD4.
Une PCR quantitative HHV-8 sanguine > 3 logs copies ADN/mL est un élément d'orientation vers une maladie lymphoproliférative associée au virus HH-V8, alors que la PCR EBV sanguine est peu utile en raison de sa faible spécificité. Le diagnostic repose avant tout sur l'examen anatomo-pathologique d'un ganglion ou d'une biopsie pratiquée sur un organe tumoral, ou sur l'examen cytologique d'un liquide pathologique (sérite, LCR).
Les examens d'imagerie médicale, scanner thoraco-abdomino-pelvien ou TEP-TDM au FDG, sont utiles pour préciser l'extension tumorale ou pour guider la biopsie.
Les LNH associés au VIH appartiennent aux catégories de malignité intermédiaire et de haut grade de malignité de la classification internationale. La majorité sont de phénotype B et peuvent être classés en grands groupes de tumeurs [9] :
- lymphomes B à grandes cellules, exprimant le CD20 ;
- lymphomes de Burkitt, exprimant le CD20 ;
- lymphomes plasmablastiques EBV+, n'exprimant pas le CD20 ;
- lymphomes associés au HHV-8, le plus souvent de type lymphomes des séreuses, là aussi CD20.

Leur classification est parfois difficile. Les études en immunohistochimie ou hybridation *in situ* permettent d'affiner le diagnostic et de préciser l'association avec l'EBV (LMP, EBER) ou le virus HHV-8 (LANA). La conservation d'un prélèvement congelé permet en outre certaines études en biologie moléculaire. L'analyse cytogénétique classique ou incluant l'analyse en FISH est extrêmement utile pour rechercher une translocation de type Burkitt.
Le diagnostic de lymphome de Hodgkin peut être difficile en l'absence d'une adénopathie biopsiable. Il est alors fait sur une biopsie médullaire ou hépatique. La recherche et l'analyse phénotypique de cellules de type Sternberg CD30+ ainsi que la démonstration de l'association à l'EBV sont des éléments essentiels au diagnostic.
Devant un lymphome T, en particulier de phénotype CD4+ CD25+, il est important de rechercher une co-infection par HTLV-I si celle-ci n'est pas déjà connue, dans l'hypothèse d'un lymphome T associé à l'HTLV-I. Même avec une chimiothérapie spécifique, le pronostic de ce type de lymphome reste très sombre.

Diagnostic des lymphomes

- Le diagnostic nécessite la biopsie d'une masse tumorale ganglionnaire ou tissulaire.
- Les lymphomes les plus fréquents sont les LNH B à grandes cellules.
- En cas de diagnostic difficile sur la biopsie, recherche systématique en immunohistochimie de cellules CD20+ (LNH B), CD30+ (lymphome de Hodgkin) ou d'une association avec EBV ou HHV-8.
- Le diagnostic histologique précis nécessite l'expertise d'un hémato-pathologiste.

Particularités anatomo-cliniques

La présentation anatomo-clinique des lymphomes observés au cours de l'infection VIH peut être sensiblement différente de celle observée dans la population générale :
- les lymphomes les plus fréquents sont les LNH B à grandes cellules ;
- les atteintes viscérales extra-nodales sont particulièrement fréquentes, d'où la fréquence des stades IV au diagnostic, y compris pour le lymphome de Hodgkin ;
- les associations avec l'EBV sont très fréquentes dans le lymphome de Hodgkin (> 95 %), le lymphome plasmablastique (> 90 %), le lymphome primitif cérébral (> 80 %) et le lymphome de Burkitt (≈ 40 %). L'association avec le virus HHV-8 est constante dans le lymphome des séreuses ;
- une faible proportion de LNH B se comporte comme des lymphomes liés à l'immunodépression. Ils sont le plus fréquemment extra-nodaux, souvent cérébraux et associés à l'EBV.

Lymphome de Burkitt

Ce type de lymphome peut se présenter sous une forme rapidement très tumorale avec une masse ganglionnaire augmentant rapidement de volume, ou une forme marquée par une dissémination médullaire, hépatique, splénique, testiculaire et/ou neurologique (méningite, épidurite, paires crâniennes, notamment l'anesthésie de la houppe du menton). À l'extrême, la maladie devient indistinguable d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL3). La croissance très rapide est associée à un taux de LDH très élevé et au risque d'un syndrome de lyse, qui peut être spontané ou déclenché par une simple corticothérapie.

La suspicion de lymphome de Burkitt s'appuie sur la présentation clinique et biologique, la morphologie des cellules tumorales à l'examen cytologique ou histologique, et un index de prolifération très élevé (immunohistochimie Ki67 ≈ 100 % des cellules tumorales sur la biopsie). Parfois, la morphologie est trompeuse et ce sont les analyses cytogénétiques ou moléculaires qui permettent de confirmer ou de redresser le diagnostic par la mise en évidence d'une translocation typique comme la t(8;14) ou ses conséquences. Les techniques de FISH sont de plus en plus utilisées sur les biopsies.
Dès lors, une prise en charge spécialisée, idéalement en soins intensifs, est urgente pour prévenir le syndrome de lyse et pouvoir débuter une première chimiothérapie modérée de réduction tumorale. Le pronostic est très dépendant de l'état général du patient et de l'extension de la maladie, mais aussi du choix du traitement de chimiothérapie qui doit être plus intensif que le traitement administré au LNH B grandes cellules. Les formes avec atteinte médullaire et neurologique restent plus difficiles à mettre en rémission complète durable [10].

Lymphome de Burkitt

- Une atteinte neurologique, une progression tumorale très rapide et/ou un taux de LDH très élevé suggèrent un lymphome de Burkitt.
- Le diagnostic histologique différentiel avec un LNH B à grandes cellules peut être difficile et nécessiter des examens immuno-histochimiques et cytogénétiques spécialisés.
- Le lymphome de Burkitt justifie d'un traitement spécifique.
- Une corticothérapie même faiblement dosée peut déclencher un syndrome de lyse tumorale.

Lymphomes associés au virus HHV-8

Le virus associé à la maladie de Kaposi (HHV-8) est impliqué dans la physiopathologie de lymphomes un peu particuliers, les lymphomes des séreuses ou PEL pour *primary effusion lymphoma* [11]. Ces lymphomes sont responsables de pleurésie, de péricardite et/ou d'ascite, ou peuvent aussi se présenter sous la forme d'une masse extra-nodale solide. Les cellules tumorales ont une morphologie et un phénotype assez caractéristiques, qui peuvent parfois orienter initialement, de façon erronée, vers un lymphome T. Il s'agit de cellules B, de phénotype non-B (CD20 négatives), exprimant des marqueurs d'activation (HLA-DR, CD38) et parfois, de façon aberrante, des marqueurs T. La mise en évidence de l'infection des cellules lymphomateuses par HHV-8, soit en immunohistochimie (LANA) si une biopsie est disponible, soit par PCR quantitative (ADN-HHV-8) sur du liquide de sérite, confirme le diagnostic. Dans 70-80 % des cas, les cellules sont co-infectées par EBV [12]. Il peut également s'agir de lymphomes à grandes cellules, volontiers en différenciation plasmocytaire voire d'aspect plasmablastique. La présentation clinique est alors celle d'un lymphome à grandes cellules. Celles-ci expriment des marqueurs de différenciation plasmocytaire et sont infectées par HHV-8 et non par EBV [13].
Ces lymphomes peuvent être associés à une maladie de Kaposi ou survenir après une maladie de Castleman (cf. *infra*). Le traitement reste difficile, sans schéma thérapeutique consensuel.

Lymphomes associés au HHV-8

- L'exploration d'un épanchement séreux, *a fortiori* en cas d'antécédent de maladie de Kaposi ou de Castleman, doit comprendre une PCR HHV-8.
- La recherche en immunohistochimie d'HHV-8 (LANA) doit être systématique devant tout diagnostic de LNH T ou de LNH à différentiation plasmocytaire pour ne pas méconnaitre un PEL.

Lymphomes plasmablastiques associés au virus EBV

Ce type de lymphome, peu fréquent, semble avoir un tropisme particulier mais non exclusif pour la cavité buccale et la région ano-rectale. L'obtention d'une rémission complète est difficile et le pronostic reste réservé.

Lymphome primitif cérébral

L'incidence des lymphomes primitifs cérébraux (LPC) a considérablement diminué depuis la fin des années 1990. Il sont associés au virus EBV, souvent polymorphes, et surviennent chez les patients les plus immunodéprimés [14]. Leur survenue peut révéler une infection VIH à un stade de déficit immunitaire profond (CD4 < 100/mm^3). Il peut s'agir d'une lésion unique ou de lésions multiples dont le diagnostic différentiel est principalement la toxoplasmose cérébrale, chez des patients séropositifs pour la toxoplasmose et ne recevant pas de prophylaxie. S'il n'y a pas d'image caractéristique, certains éléments d'imagerie peuvent orienter vers le diagnostic et permettre d'organiser sans perte de temps la biopsie cérébrale : lésion multilobée, supérieure à 3 cm de diamètre (hors œdème), en situation para-ventriculaire ou traversant le corps calleux.
Le traitement repose, pour les patients les plus immunodéprimés, sur la reconstitution immunitaire grâce à l'introduction ou à l'optimisation du traitement antirétroviral (ARV), en prenant soin de s'affranchir des interactions potentielles entre ARV et molécules de chimiothérapie. Néanmoins, il est en règle générale indispensable de débuter le traitement par une courte corticothérapie associée à une mono-chimiothérapie comprenant le plus souvent du méthotrexate ou de l'aracytine à forte dose. Cette chimiothérapie doit être aussi courte que possible pour ne pas entraver la reconstitution immunitaire.

Lymphome primitif cérébral

- Le LPC est le principal diagnostic différentiel de la toxoplasmose cérébrale.
- Devant des lésions cérébrales chez un patient sévèrement immunodéprimé, séronégatif pour la toxoplasmose, l'hypothèse d'un LPC est la plus probable, justifiant de l'organisation rapide d'une biopsie cérébrale.
- Le traitement repose, chez les patients sévèrement immunodéprimés, sur la mise en place d'un traitement antirétroviral rapidement efficace et une courte mono-chimiothérapie.

Certains LPC ne sont pas associés à l'EBV et peuvent survenir chez des patients beaucoup moins immunodéprimés. Dans ce contexte, une polychimiothérapie intensive comprenant également du méthotrexate et/ou de l'aracytine à forte dose sera utilisée de façon plus prolongée pour obtenir une rémission complète durable.

Lymphome de Hodgkin

Si, historiquement, le lymphome de Hodgkin (LH) n'a pas été officiellement reconnu comme une des manifestations du sida, son incidence est très augmentée au cours de l'infection VIH (d'au moins un facteur 10), et elle ne décroît pas depuis l'introduction des traitements antiviraux efficaces. Plus de 80 % des patients ont une charge virale indétectable au diagnostic de LH.

Le LH associé à l'infection VIH est quasi constamment lié au virus EBV. Le diagnostic repose sur l'analyse d'une biopsie ganglionnaire si possible ou, à défaut, d'une biopsie médullaire, hépatique ou d'un autre organe. Sur un fond d'allure inflammatoire ou granulomateux, on retrouve les cellules géantes, dites de Sternberg, exprimant le CD30 mais rarement le CD20 ; la mise en évidence de l'expression de la protéine LMP de l'EBV à la membrane de ces cellules ou de transcrits EBER par hybridation *in situ* confirme la liaison de cette prolifération lymphoïde avec le virus EBV.

Le LH peut survenir en l'absence de déficit immunitaire majeur, c'est-à-dire le plus souvent chez des patients ayant entre 100 et 300 CD4/mm^3. L'expression clinique de la maladie est souvent très différente de celle observée dans la population générale. Les formes ganglionnaires localisées sont rares, alors que les formes disséminées avec atteinte médullaire, hépatique et viscérale sont les plus fréquentes. La présentation clinique initiale peut être celle d'un syndrome hémophagocytaire avec hépato-splénomégalie et pancytopénie fébrile [15].

Le traitement repose sur une chimiothérapie classique de type ABVD avec des résultats similaires à ceux observés dans la population générale [16]. Le TEP-TDM évalue la réponse initiale avant le 3^e cycle et permet, en cas de réponse complète, de limiter le traitement à 6 cycles. Les rechutes, y compris tardives, ne sont pas exceptionnelles. Elles justifient une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour les maladies réfractaires, les inhibiteurs de checkpoint (PD1 et PD-L1) sont en cours d'évaluation.

Lymphome de Hodgkin

- Il se présente le plus souvent sous une forme disséminée avec des adénopathies de taille modérée ou absentes.
- L'incidence du LH n'a pas été réduite par les antirétroviraux.
- Le LH est une cause importante de syndrome hémophagocytaire au cours de l'infection VIH.
- Le pronostic est bon s'il est correctement pris en charge.
- Des rechutes tardives sont possibles.

Évaluation préthérapeutique

Parallèlement au diagnostic, il est nécessaire de pratiquer des examens visant à évaluer l'extension du lymphome, le retentissement clinique et immunologique de l'infection VIH et l'état général du patient (*tableau 1*). C'est à partir de cette évaluation que seront choisies les grandes lignes du traitement, et en particulier l'utilisation d'une poly-chimiothérapie conventionnelle associée ou non à une immunothérapie par anticorps anti-CD20 (rituximab), l'indication d'une prophylaxie neuroméningée et la place éventuelle d'une radiothérapie.

Tableau 1 Évaluation initiale du lymphome

État général : score ECOG
0 : activité normale
1 : symptômes ne limitant pas l'activité
2 : alité moins de 50 % du temps
3 : alité plus de 50 % du temps
4 : alité en permanence

Signes généraux
– Fièvre, amaigrissement (10 %), sueurs

Le lymphome
– Examen clinique
– Hémogramme
– Bilan hépatique, LDH, CRP
– Électrophorèse des protides
– Ionogramme sanguin, uricémie, calcémie
– Hémostase
– TDM thoraco-abdomino-pelvien ou TEP-TDM si disponible rapidement
– Imagerie et endoscopies orientées par la clinique
(sans multiplier les examens s'ils ne sont pas susceptibles de modifier la stratégie thérapeutique)
– Biopsie ganglionnaire ou d'organe (si possible avec congélation)
– Cytologie d'un épanchement
– Ponction lombaire

Le patient et l'infection VIH
– Histoire clinique
– Co-infections (HCV, HBV, HTLV-1)
– Traitements reçus et en cours
  – possibilités de contrôle de l'infection VIH
  – possibilités de modifier le traitement reçu en fonction des toxicités attendues
– Sous-populations lymphocytaires (CD4+, CD8+)
– Charge virale plasmatique VIH
– Évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale

Ce bilan doit être réalisé rapidement, sans retarder le début du traitement et en se limitant aux examens susceptibles d'influencer les choix thérapeutiques. S'il est rapidement disponible, le TEP-TDM permet une évaluation précise des lésions initiales et pourra être utilisé ultérieurement dans le cadre de l'évaluation de la réponse au traitement.
En pratique, les éléments déterminants pour la prise en charge du lymphome sont : 1/ le type histologique, 2/ la présence d'un syndrome de lyse tumorale et 3/ l'existence d'une atteinte neurologique ou médullaire. Pour l'infection VIH, l'importance du déficit immunitaire au diagnostic, mais aussi l'histoire clinique et thérapeutique du patient, sont des éléments intervenant dans les choix thérapeutiques tout autant que les possibilités ultérieures de traitement antirétroviral efficace. Enfin, l'état général du patient, son âge, la présence d'une insuffisance cardiaque et certaines comorbidités (hépatopathie chronique, athéromatose sévère, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale) peuvent impacter sérieusement les choix thérapeutiques et le pronostic.

Évaluation préthérapeutique

- Évaluation rapide ne devant pas retarder le traitement (*tableau 1*).
- Recherche d'un syndrome de lyse tumorale : calcémie, phosphorémie, uricémie, créatinémie, LDH.
- Extension du lymphome : au mieux TEP-TDM, ou TDM thoraco-abdomino-pelvien.
- CD4, charge virale VIH.
- Échographie cardiaque et évaluation de la fonction ventriculaire gauche.
- Fonctions rénale et hépatique.

Choix thérapeutiques

Le traitement repose sur un bon contrôle de la réplication VIH et une chimiothérapie [15]. La règle générale est d'envisager dans un premier temps le schéma thérapeutique le plus approprié au type de lymphome en cause et d'assurer la prise en charge dans le cadre d'un milieu spécialisé.

Tableau 2 Principales chimiothérapies utilisées dans le traitement des lymphomes

Chimiothérapie	Posologie (mg/m²)	Avantages	Toxicité
Doxorubicine (Adriblastine®)	25 - 75	Efficacité ++	Cytopénie ++ Cœur
Cyclophosphamide (Endoxan®)	300 - 1 200	Efficacité +	Cytopénie + Cystite
Vincristine (Oncovin®)	1,4	Non cytopéniant	Neuropathie ++ Constipation
Vindesine (Eldisine®)	2	Peu cytopéniant	Neuropathie +
Vinblastine (Velbe®)	4 - 6	Efficacité	Neuropathie + Constipation, Cytopénie
Étoposide (Vépéside®)	100 - 300	Efficacité	Cytopénie
Bléomycine (Bléomycine®)	8 - 10	Peu cytopéniant	Poumon Peau
Cytarabine (Aracytine®)	2 000	Efficacité Passage SNC	Cérébellite Rash, Cytopéniant
Méthotrexate (Méthotrexate®)	3 000 - 8 000	Efficacité Passage SNC	Rein ++ Mucite ++
Cisplatine (Cisplatine®)	100	Efficacité	Rein ++ Neuropathie +
Oxaliplatine (Oxaliplatine®)	130	Efficacité	Neuropathie +
Brentuximab Vedotin (Adcetris®)	1,8 mg/kg	Efficacité sur cellules CD30+	Neuropathie ++

La maladie VIH est alors considérée comme une comorbidité, au même titre qu'une co-infection HCV, un diabète, une insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale. Ainsi, la majorité des lymphomes compliquant l'infection VIH sont traités selon les protocoles utilisés dans la population générale. Il faut toutefois noter que les patients infectés par le VIH subissent une toxicité hématologique plus importante et des complications infectieuses plus fréquentes [17] (*tableau 2*).
L'évaluation des comorbidités peut amener à modifier le schéma initial.
De nombreuses chimiothérapies d'induction ont été proposées dans le cadre de l'infection VIH, avec désormais des taux de mise en rémission qui se rapprochent de ceux observés dans la population générale (*tableau 3*). Le R-CHOP et le DA-EPOCH-R sont probablement les protocoles les plus utilisés en Europe et aux États-Unis, respectivement. Des chimiothérapies plus intensives sont proposées pour les lymphomes de Burkitt et les lymphomes associés à HTLV-I. La chimiothérapie de référence dans le lymphome de Hodgkin reste l'ABVD.

Tableau 3 Principales chimiothérapies d'induction des lymphomes

Protocole	Principales indications	Référence
(R)-CHOP	Lymphome à grandes cellules (DLBCL)	Mounier N. *Blood*, 2003 Kaplan LD. *Blood*, 2005 Barta SK. *Cancer*, 2012
(R)-ACVBP	DLBCL	Tilly H. *J Clin Oncol*, 2000 Oksenhendler E. *Leuk Lymphoma*, 2000 Mounier N. *Blood*, 2006
(R)-CDE	DLBCL, PEL	Sparano JA. *J Clin Oncol*, 1993 Spina M. *Blood*, 2005
LMB	Burkitt	Diviné M. *Ann Oncol*, 2005 Cairo MS. *Blood*, 2007 Galicier L. *Blood*, 2007
DA-EPOCH-(R)	DLBCL, PEL, Burkitt	Wilson WH. *J Clin Oncol*, 2008 Little RF. *Blood*, 2003
Hyper-CVAD	Burkitt	Thomas DA. *J Clin Oncol*, 1999 Cortes J. *Cancer*, 2002
CHOEP	LNH-T	Köppler H. *Ann Oncol*, 1994
VCAP-AMP-VECP	ATL (HTLV-I)	Tsukasaki K. *J Clin Oncol*, 2007
ABVD	Lymphome de Hodgkin	Bonadonna G. *Cancer*, 1975 Montoto S. *J Clin Oncol*, 2012

Il faut souligner dans l'approche thérapeutique quelques points spécifiques à la prise en charge de ces patients. L'administration du rituximab en dessous de 50 CD4/mm^3 n'améliore pas le pronostic et majore le risque de complications infectieuses [18]. Les interactions entre les drogues de chimiothérapie et les antirétroviraux sont nombreuses, passant par la mise en compétition des transporteurs ou un métabolisme enzymatique commun (CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6...). Elles aboutissent le plus souvent à une majoration de la toxicité de la chimiothérapie [19]. Il faut, dans la mesure du possible, éviter

les inhibiteurs de protéase et les boosters. En cas d'utilisation du méthotrexate ou du cisplatine, le ténofovir doit être remplacé par un traitement non néphrotoxique. Ces adaptations du traitement antirétroviral ne doivent néanmoins pas nuire à la qualité du contrôle de la réplication virale, qui est un élément majeur du pronostic du lymphome. Dans le même esprit, lorsque des traitements de chimiothérapie très intensifs sont nécessaires (lymphomes de Burkitt), la prise orale des traitements est aléatoire et parfois compromise par des épisodes de mucite sévère. L'idéal dans ces situations est d'éviter les traitements à faible barrière génétique de résistance. La coopération entre l'hématologue et l'infectiologue est donc essentielle pour effectuer ces modifications de traitement antirétroviral ou, au contraire, décider d'adapter les doses de chimiothérapie pour permettre un traitement efficace d'une infection VIH multirésistante. Il existe en France une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale sur les cancers chez les patients infectés par le VIH (https://www.cancervih.org/la-rcp-nationale-onco-vih) qui permet de poser ces questions en direct à un panel d'experts.

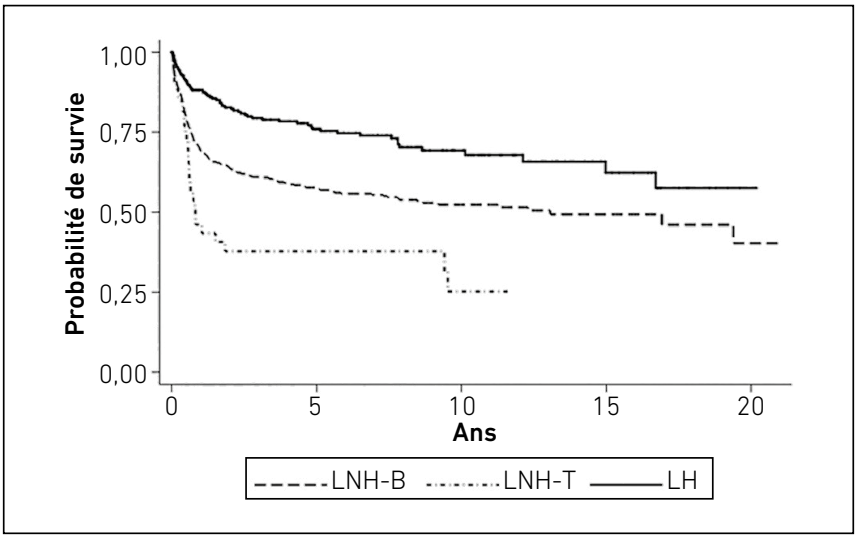
Traitement des lymphomes

- Un bon contrôle de la réplication VIH est indispensable au succès du traitement.
- Les schémas de chimiothérapie sont les mêmes que dans la population générale.
- La toxicité de la chimiothérapie est plus importante que dans la population générale.
- Le rituximab en dessous de 50 CD4/mm^3 est inutile et toxique.
- Attention aux interactions médicamenteuses : éviter inhibiteurs de protéase et boosters, et ne pas utiliser le ténofovir lorsque du méthotrexate est prévu dans le schéma.

Pronostic et survie

La survie globale a beaucoup augmenté au cours des deux dernières décennies ; elle reste cependant très dépendante du type histologique, de l'extension initiale, de l'importance du déficit immunitaire et de l'état général du patient (*figure 1*).
Les lymphomes de Hodgkin ont le meilleur pronostic, avec une survie proche de celle observée dans la population générale pour des tumeurs d'extension équivalente (≈ 70 % à 10 ans). Les lymphomes T, rares, sont de très mauvais pronostic (≈ 25 % à 10 ans). Parmi les lymphomes B, les lymphomes de type PEL ont le plus mauvais pronostic (≈ 37 % à 10 ans), alors que les lymphomes de Burkitt sans atteinte neurologique ou médullaire et les lymphomes à grandes cellules purement ganglionnaires sont d'assez bon pronostic. Le pronostic des lymphomes primitifs du cerveau s'est nettement amélioré sur les deux dernières décennies (≈ 62 % à 10 ans).
Les patients présentant un lymphome inaugural dans un contexte de déficit immunitaire profond, chez lesquels un traitement conventionnel du lymphome peut être proposé et un traitement antirétroviral instauré rapidement, n'ont pas forcément un pronostic très défavorable. L'état général du patient et l'importance du déficit immunitaire constituent des facteurs pronostiques importants.

Figure 1 Survie des lymphomes associés au VIH, en fonction du type de lymphome



À 10 ans, la survie est estimée à 70 % pour les lymphomes de Hodgkin (LH), 52 % pour l'ensemble des lymphomes B (LNH-B) et 25 % pour les lymphomes T (LNH-T).
Source : 989 patients suivis entre 1997 et 2019 à l'Hôpital Saint-Louis, Paris.

Pronostic des lymphomes

- Aujourd'hui, le pronostic des lymphomes chez des personnes infectées par le VIH s'approche de celui des lymphomes du même type dans la population générale.
- Le pronostic est dépendant du type histologique, des facteurs pronostiques propres au LNH (âge, extension, état général et LDH) et du déficit immunitaire.

Maladie de Castleman

Au cours de l'infection VIH, la maladie de Castleman multicentrique (MCM) a une présentation proche de celle d'un lymphome malin [20]. Il s'agit d'une prolifération lymphoïde de cellules B polyclonales, en différenciation plasmocytaire et infectées par le virus HHV-8.
Les signes généraux (fièvre, sueurs, perte de poids), associés à une polyadénopathie et une hépato-splénomégalie, sont au premier plan (*tableau 4*). Des signes ORL (obstruction nasale, maux de gorge) ou respiratoires (toux, dyspnée) peuvent apparaître précocement et s'accompagner d'un œdème des membres inférieurs, voire d'une sérite. Plus de la moitié des patients présentent des lésions visibles de maladie de Kaposi.
D'un point de vue biologique, on note une anémie isolée et microcytaire ou s'inscrivant dans le cadre d'une pancytopénie, des signes inflammatoires avec une augmentation franche de la protéine C réactive (CRP), souvent associée à une hyper-gammaglobulinémie polyclonale et une hypoalbuminémie. Le test de Coombs est souvent positif, associé ou non à une hémolyse clinique. Dans les formes les plus sévères, la présentation initiale est celle d'un syndrome hémophagocytaire [21].

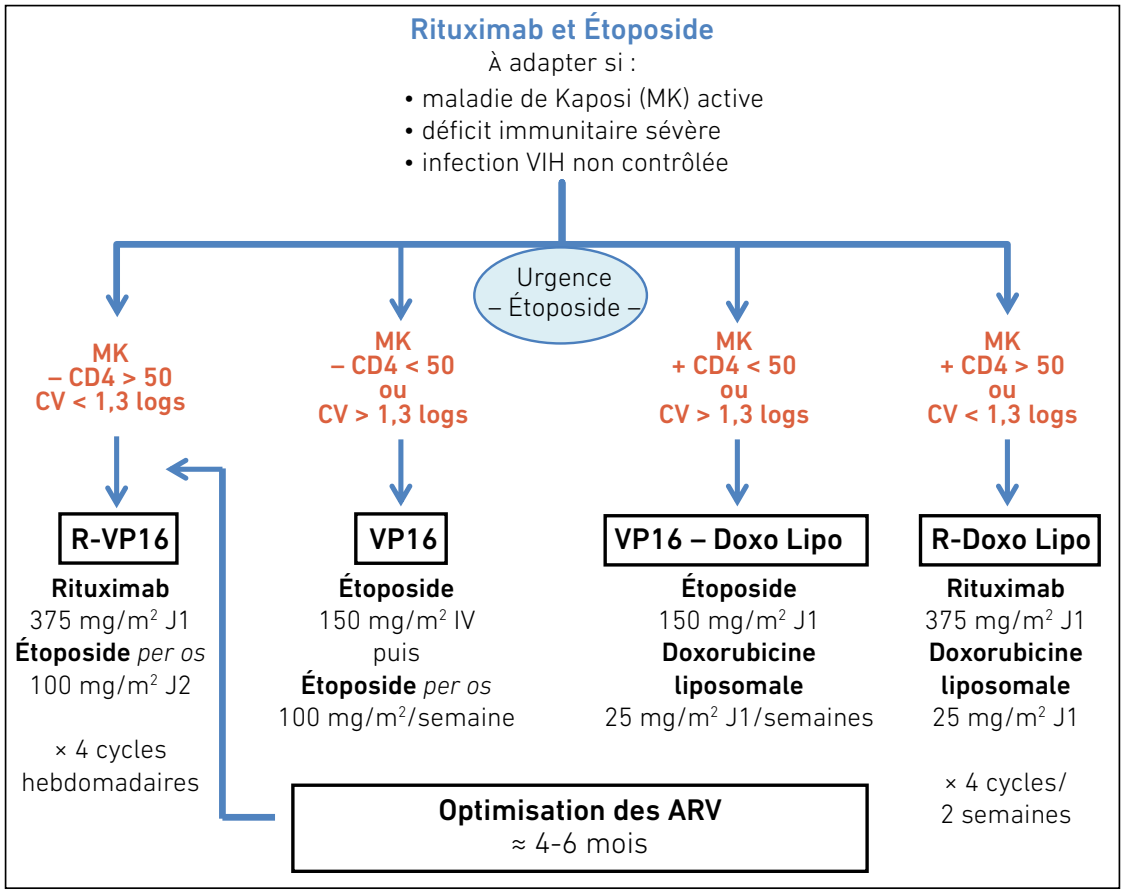
Tableau 4 Maladie de Castleman multicentrique associée à HHV-8

Éléments du diagnostic	
Fièvre Sueurs Obstruction nasale Toux Polyadénopathie Splénomégalie Œdème des membres inférieurs* Lésions de maladie de Kaposi*	Anémie Pancytopénie CRP très élevée Hypo-albuminémie Hyper-gammaglobulinémie Hyper-ferritinémie Allongement du temps de prothrombine Test de Coombs positif*
PCR HHV-8 sang total > 4 logs/mL** Mise en évidence des plasmablastes HHV-8+ sur la biopsie ganglionnaire**	

** Éléments cliniques ou biologiques orientant vers le diagnostic.*
*** Éléments de confirmation du diagnostic.*

Certains patients présentent une forme clinique où le syndrome tumoral est minimal, voire absent. La présentation est alors dominée par le syndrome inflammatoire et les cytopénies secondaires à l'hyper-production de certaines cytokines. Ce syndrome, connu sous l'acronyme KICS (*KSHV inflammatory cytokine syndrome*) est souvent associé à une maladie de Kaposi évolutive.
Le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un ganglion. Celui-ci révèle une architecture globalement conservée, avec des centres germinatifs atrophiques associés à une hyperplasie vasculaire et une intense plasmocytose interfolliculaire. L'étude en immunohistochimie avec un anticorps dirigé contre un antigène de latence du virus HHV-8 met en évidence les cellules plasmablastiques infectées par ce virus et permet de confirmer le diagnostic. La présence d'une charge virale HHV-8 importante dans le sang (4 logs copies d'ADN HHV-8/mL) est également un élément important du diagnostic.
L'évolution est marquée par des poussées parfois spontanément résolutives mais évoluant le plus souvent, en l'absence de traitement, vers une défaillance multiviscérale ou un LNH et le décès. Le traitement d'attaque repose sur l'étoposide (100 à 150 mg/m^2, intraveineuse) et doit être rapidement suivi par un traitement d'entretien qui peut être administré par voie orale (étoposide, 100 mg/m^2/semaine). Ce traitement n'est que suspensif (*figure 2*). Le rituximab permet d'obtenir une réponse durable dans plus de 70 % des cas [22,23]. Son utilisation a trois limitations : 1/ la possibilité de poussée inflammatoire et fébrile (« *flare* ») pendant le traitement ; l'administration conjointe d'étoposide permet de prévenir ces poussées ; 2/ le risque de poussée de maladie de Kaposi ; chez les patients présentant des lésions actives de Kaposi, le rituximab sera évité ou éventuellement associé à une anthracycline liposomale ; 3/ le risque infectieux bactérien, banal chez les patients les plus immunodéprimés (CD4 < 50/mm^3) ; l'utilisation du rituximab peut être différée sous couvert d'un traitement par étoposide. Depuis l'utilisation du rituximab, l'incidence des lymphomes a considérablement diminué chez ces patients, et la médiane de survie est désormais supérieure à 5 ans [24].

Figure 2 Traitement de la maladie de Castleman multicentrique associée à HHV-8



Maladie de Castleman

- Poussées de fièvre associée à des adénopathies, une splénomégalie et/ou des cytopénies.
- Cause fréquente de syndrome hémophagocytaire au cours de l'infection VIH.
- Une PCR HHV-8 > 4 logs copies ADN/mL suggère fortement le diagnostic.
- Diagnostic : mise en évidence de cellules lymphoïdes HHV-8 + sur une biopsie ganglionnaire.
- L'évolution sans traitement peut être fatale.
- Le traitement d'urgence par étoposide est très efficace, mais les patients sont dépendants d'une administration régulière.
- Le rituximab permet un sevrage de l'étoposide dans la majorité des cas, au prix d'un risque d'aggravation d'une maladie de Kaposi.

Cytopénies

Purpura thrombopénique

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) s'observe plutôt chez des patients VIH non traités. Le traitement antirétroviral permet le plus souvent de corriger la

thrombopénie en quelques semaines. Un traitement spécifique est parfois nécessaire en urgence. Dans ce cas, les traitements du PTI classique (corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses) sont généralement efficaces.
Dans une situation de thrombopénie chronique, avant d'envisager le rituximab, les analogues de la TPO ou la splénectomie, on peut proposer un traitement par la dapsone à la dose de 50 à 100 mg/j. Ce traitement est efficace chez environ 50 % des patients en quelques semaines. Il expose à un risque d'allergie et ne doit pas être utilisé chez des patients déficitaires en G6PD ou en association avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Anémie hémolytique auto-immune

Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) sont peu fréquentes. Elles sont souvent associées à une infection HHV-8 évolutive. Dans ce contexte, les AHAI répondent bien à un traitement par rituximab et la corticothérapie doit être aussi brève que possible.

Syndrome hémophagocytaire

Dans une forme sévère, le syndrome hémophagocytaire associe fièvre, splénomégalie, pancytopénie avec des stigmates d'hémolyse et un faible rendement transfusionnel, cytolyse hépatique et anomalies de l'hémostase (hypofibrinogénémie, coagulopathie de consommation) L'évolution sans traitement est celle d'une défaillance mutliviscérale. Les motifs d'admission en soins intensifs sont une défaillance respiratoire, neurologique ou hémodynamique [25]. Le diagnostic est rapidement étayé par une hyperferritinémie importante et souvent des images d'hémophagocytose au myélogramme. Le diagnostic de syndrome hémophagocytaire est facilité par l'accès à un score diagnostique disponible en ligne : http://saintantoine.aphp.fr/score/ [26].
Dans le contexte de l'infection VIH, les principales étiologies sont dans un peu moins de la moitié des cas une maladie de Castleman, un lymphome dont plus de la moitié sont des lymphomes de Hodgkin, ou certaines infections à germe intracellulaire, essentiellement les mycobactéries.
Le traitement d'urgence repose sur l'étoposide, qui permet une amélioration symptomatique rapide afin de réaliser le traitement spécifique de l'étiologie.

Microangiopathie thrombotique

Le syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT) est rare au cours de l'infection VIH, mais il nécessite une prise en charge urgente. Le diagnostic doit être évoqué devant l'association d'une hémolyse mécanique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin et augmentation des LDH et d'une thrombopénie. Le risque de mortalité rapide par ischémie myocardique est réel. Aujourd'hui, il est, le plus souvent, d'origine immunologique par auto-immunisation dirigée contre la protéase du facteur Von Willebrand (ADAMTS13) avec un déficit profond en ADAMTS13 réalisant un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT).
Il survient dans ce contexte chez un patient dont l'infection VIH n'est pas contrôlée [27].
Il peut aussi être associé à une infection HHV-8 ou à CMV non contrôlée.

La prise en charge initiale nécessite une hospitalisation immédiate en unité de soins intensifs, même pour les formes peu symptomatiques. Le traitement repose sur les thérapeutiques usuelles du PTT (échanges plasmatiques, corticothérapie) mais aussi sur la mise en place rapide d'un traitement antirétroviral efficace [28]. De nouvelles thérapeutiques (rituximab et caplacizumab) permettent d'en améliorer le pronostic.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Gérard L, Meignin V, Galicier L, *et al.* Characteristics of non-Hodgkin lymphoma arising in HIV-infected patients with suppressed HIV replication. *AIDS* 2009;23:2301-8.

[2] Makgoeng SB, Bolanos RS, Jeon CY, *et al.* Markers of immune activation and inflammation, and non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis of prospective studies. *JNCI* 2018;2:pky082.

[3] Dolcetti R, Gloghini A, Caruso A, *et al.* A lymphomagenic role for HIV beyond immune suppression? *Blood* 2016;127:1403-9.

[4] Germini D, Tsfasman T, Klibi M, *et al.* HIV Tat induces a prolonged MYC relocalization next to IGH in circulating B-cells. *Leukemia* 2017;31:2515-22.

[5] van der Vliet HJJ, von Blomberg BME, Hazenberg MD, *et al.* Selective decrease in circulating V alpha 24+V beta 11+ NKT cells during HIV type 1 infection. *J Immunol* 2002;168:1490-5.

[6] Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, *et al.* Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985-2013: A population-based, registry linkage study. *Lancet HIV* 2018;5:e64747V.

[7] AIDS-defining Cancer Project Working Group of IeDEA and COHERE in EuroCoord. Non-Hodgkin lymphoma risk in adults living with HIV across five continents. *AIDS* 2018;32:2777-86.

[8] Vandenhende M-A, Roussillon C, Henard S, *et al.* Cancer-related causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 : Evolution since 2000. *PloS One*. 2015;10:e0129550.

[9] Grimm KE, OGrimm K DP. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Diagn Pathol* 2019;38:6-10

[10] Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2014;124:2913-20.

[11] Cesarman E, Chang Y, Moore PS, *et al.* Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.

[12] Guillet S, Meignin V, Agbalika F, *et al.* Classic and extracavitary primary effusion lymphoma in 51 HIV-infected patients from a single institution. *Am J Hematol* 2016;91:233-7.

[13] Oksenhendler E, Boutboul D, Galicier L. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2019;133:1186-90.

[14] Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, *et al.* Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection : A multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control* 2019;30:477-88.

[15] Gérard L, Galicier L, Boulanger E, *et al.* Improved survival in HIV-related Hodgkin lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:81-7.

[16] Montoto S, Shaw K, Okosun J, *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;30:4111-6.

[17] Calcagno A, Lucchini A, Caracciolo D, *et al.* High incidence of infections in HIV-positive patients treated for lymphoproliferative disorders. *Curr HIV Res* 2017;15:258-65.

[18] Barta SK, Xue X, Wang D, *et al.* Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: A pooled analysis of 1,546 patients. *Blood* 2013;122:3251-62.

[19] Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:235-9.

[20] Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, *et al*. Multicentric Castleman disease in HIV infection: A clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996;10:61-7.

[21] Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, *et al*. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol* 2018;180:206-16.

[22] Gérard L, Bérezné A, Galicier L, *et al*. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-6.

[23] Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2010;116:4415-21.

[24] Gérard L, Michot J-M, Burcheri S, *et al*. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2012;119:2228-33.

[25] Buyse S, Teixeira L, Galicier L, *et al*. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2010;36:1695-702.

[26] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, *et al*. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore). *Arthritis Rheumatol* 2014;127:2613-20.

[27] Malak S, Wolf M, Millot GA, *et al*. Human immunodeficiency virus-associated thrombotic microangiopathies: Clinical characteristics and outcome according to ADAMTS13 activity. *Scand J Immunol* 2008;68:337-44.

[28] Hart D, Sayer R, Miller R, *et al.* Human immunodeficiency virus associated thrombotic thrombocytopenic purpura-favourable outcome with plasma exchange and prompt initiation of highly active antiretroviral therapy. *Br J Haematol* 2011;153:515-9.

Atteintes rénales

Corinne Isnard Bagnis

Introduction

L'épidémiologie et la présentation clinique des atteintes rénales dans le contexte de l'infection par le VIH, ainsi que leurs étiologies et les modalités de prise en charge des néphropathies associées, ont évolué au cours des dernières années, avec une baisse des atteintes rénales spécifiques du virus et une augmentation des pathologies métaboliques et de leurs conséquences rénales [1]. Cependant, les atteintes rénales restent parmi les comorbidités les plus fréquemment liées à la mortalité au cours de l'infection par le VIH [2]. Dans une récente méta-analyse incluant 209 078 patients infectés par le VIH dans 60 pays du monde [3], la prévalence mondiale de la maladie rénale chronique, définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m^2, était comprise entre 4,8 % et 6,4 % selon la formule utilisée (CKD-Epi ou MDRD).

Le changement le plus remarquable de ces dernières années, en dehors des importants progrès thérapeutiques, est certainement l'accès, dans les pays où cela est possible, des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) à la dialyse et la greffe rénale [4,5,6].

Les thérapies combinées ont rapidement fait preuve de leur efficacité sur les atteintes rénales associées au VIH (HIVAN) [7]. Le traitement de l'infection virale reste aujourd'hui le principal enjeu de la prévention des HIVAN [8]. L'évolution chronique de l'infection sous traitement antirétroviral (ARV) suppressif a fait émerger la maladie rénale chronique comme comorbidité, conséquence d'une survie prolongée avec le VIH [9].

Les évènements toxiques rénaux secondaires à des molécules comme l'indinavir, le lopinavir ou le ténofovir, très largement décrits [10], ne s'observent plus aussi souvent, ces produits ayant été remplacés par des molécules moins néphrotoxiques [8]. Actuellement, les principales atteintes rénales sont liées aux risques métaboliques des PVVIH, qui rejoignent de ce point de vue la tendance mondiale plaçant le diabète et l'hypertension comme principales causes de mise en dialyse [11].

L'infection par le VIH devenue pathologie chronique impose une surveillance et un diagnostic précis des atteintes rénales (*tableau 1*). La maladie rénale chronique est la principale complication observée chez les PVVIH, avec une évolution souvent plus sévère que dans d'autres populations [12,13]. À cette pathologie s'ajoute la toxicité rénale des chimiothérapies utilisées pour des cancers, plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale, ainsi que celle des stratégies anti-infectieuses utilisées. Là encore, une collaboration du néphrologue avec le médecin en charge du VIH doit mettre l'accent sur la prévention et les stratégies de « néphroprotection ».

Tableau 1 Évaluation de la fonction rénale chez le patient infecté par le VIH

	Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)	Protéinurie/Albuminurie	Sédiment urinaire
Méthode d'évaluation	Dosage de la créatinine plasmatique et estimation du DFG par la formule de MDRD ou de CKD-Epi.	Bandelette urinaire (dépistage) et, si supérieur ou égal à une croix, vérifier le rapport protéinurie/créatininurie (UP/C), ou vérifier d'emblée le rapport UP/C. Pour disposer du rapport UP/C, demander le dosage de la protéinurie sur un échantillon d'urines rapporté au dosage de la créatinine urinaire dans le même échantillon. Ce rapport donne une estimation de la protéinurie totale (atteinte glomérulaire ou tubulaire comme les atteintes tubulaires secondaires liées aux toxicités ARV (TDF, par exemple). Le dosage de l'albuminurie rapporté au dosage sur le même échantillon de la créatininurie donne le rapport albumine sur créatinine RA/C (protéinurie glomérulaire et néphropathies liées au VIH).	Bandelette urinaire pour le dépistage. Analyse cytobactériologique des urines pour quantification des leucocytes et des hématies.
Interprétation	DFG > 90 ml/min/1,73 m^2 : Normal DFG entre 90 et 60 : MRC stade 2 DFG entre 60 et 30 : MRC stade 3 DFG entre 30 et 15 : MRC stade 4 DFG < 15 : MRC stade 5 non dialysé ou dialysé	Protéinurie définie comme persistante si confirmée à au moins 2 occasions à plus de 2-3 semaines d'écart. Si le UP/C n'est pas disponible, utiliser le rapport albuminurie/créatininurie (UA/C). Si les deux rapports UP/C et UA/C sont mesurés, un rapport UP/C > UA/C suggère une protéinurie d'origine tubulaire. Les seuils pour UA/C sont : < 30, 30-70 et > 70 (mg/mmol). UA/C doit être surveillé chez les personnes diabétiques. Le rapport UPC (mg/mmol) = protéinurie (mg/L)/créatininurie (mmol/L). Le facteur de conversion de la créatinine de mg à mmol est × 0,000884.	Si présence d'hématurie, demander une échographie rénale et vésicale et adresser à un spécialiste quel que soit le niveau de protéinurie.
Indication	Au diagnostic et avant l'introduction d'un nouveau traitement antirétroviral.	Au diagnostic et avant l'introduction d'un nouveau traitement antirétroviral.	Au diagnostic et avant l'introduction d'un nouveau traitement antirétroviral.

D'après les recommandations EACS 9.0 2018 : http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf et Loens et al. *[34]*

Atteinte rénale liée directement au virus

Présentation clinique et anatomopathologique

En mars 1984, paraissait la première observation d'une atteinte rénale chez des patients infectés par le virus du VIH [14]. Les deux principales formes histologiques d'atteinte rénale secondaire à cette infection virale y étaient décrites : la hyalinose segmentaire et focale (HSF) [15], détaillée plus tard plus précisément dans sa forme « collapsante », très évocatrice mais non spécifique de l'infection par le VIH, et une forme de glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns nommée ultérieurement HIVICK pour *HIV-associated immune complex kidney disease* [16].

Dans les deux cas, l'histoire clinique comportait une forte protéinurie et une insuffisance rénale évoluant rapidement vers la nécessité d'une épuration extra-rénale.

Les formes typiques d'HIVAN se rencontrent aujourd'hui surtout chez les patients non traités et/ou à risque génétique particulier. La médecine génomique et la découverte du rôle majeur des variants du gène de l'apolipoprotéine L1 (APOL1) dans la susceptibilité et le profil évolutif de l'insuffisance rénale chronique chez des patients porteurs d'HIVAN, ont permis de comprendre pourquoi ces formes d'atteintes rénales touchent préférentiellement, hors facteurs sociodémographiques, certaines populations d'origine africaine [17]. En effet, celles-ci présentent souvent des variants G1 et G2 de APOL1 conférant un risque élevé d'atteinte rénale en cas d'infection par le VIH [18]. La présence de ces variants perturberait les fonctions endolysosomales en orientant les podocytes vers la mort cellulaire par autophagie, et modifierait les fonctions mitochondriales ou de l'inflammasome, multipliant d'un facteur 20 à 80 le risque de développer une atteinte glomérulaire de type HSF dans le contexte de l'infection par le VIH [19,20].

Aujourd'hui, le phénotype de l'HIVAN s'est modifié, avec une présentation associant une protéinurie parfois moins abondante et une évolution moins rapide vers l'insuffisance rénale terminale sous l'effet des traitements ARV combinés [21]. Le sédiment urinaire est normal, l'hypertension et les œdèmes classiquement absents et la taille des reins est respectée, malgré la sévérité de la baisse du DFG au diagnostic. Dans une étude réalisée en Île-de-France sur 57 patients présentant une HIVAN, le DFG moyen au diagnostic était > 60 ml/min/1,73 m^2 chez seulement 11 % des patients [22].

L'HIVAN s'observe exceptionnellement lors de la primo-infection [23]. La forme « collapsante » est rapidement devenue la principale forme observée chez des patients au stade sida qui ne bénéficiaient pas, dans les années 1980, des traitements ARV combinés actuels. Elle se caractérise par la présence, visible en microscopie optique, d'un collapsus du bouquet de capillaires glomérulaires avec hyperplasie et hypertrophie des cellules épithéliales, dilatations micro-kystiques tubulaires et atteinte tubulo-interstitielle active avec un infiltrat lymphocytaire, une tubulite et un œdème interstitiel. L'étude en immunofluorescence montre soit l'absence de dépôts ou quelques dépôts non spécifiques d'IgM ou de C3 sur les anses capillaires collabées. Un examen en microscopie électronique, rarement réalisé en dehors des États-Unis, montre un effacement des pieds des pédicelles des podocytes glomérulaires et des agrégats tubulo-réticulaires dans les cellules endothéliales [15].

Les sujets caucasiens présentent le plus souvent une forme différente de glomérulopathie, avec hématurie et baisse du complément, en l'absence de pathologie immunologique (en particulier de lupus érythémateux disséminé) ; les lésions histologiques dites *lupus-like* comportent une hypercellularité mésangiale endocapillaire, focale ou

diffuse, et des dépôts abondants en immunofluorescence marquant l'IgG, IgA, IgM, C1Q et C3 de façon granulaire dans le mésangium et dans les anses capillaires. La microscopie électronique confirmerait les dépôts de complexes immuns [16].
D'autres formes histologiques d'atteinte rénale, plus rares, peuvent s'observer : glomérulopathies à lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrites extra-membraneuses ou microangiopathies thrombotiques.
L'HIVAN reste néanmoins, en dépit de l'amélioration des prises en charge, la principale cause de mise en dialyse chez les PVVIH, et elle doit bénéficier d'un diagnostic rapide reposant sur la biopsie rénale.

Physiopathologie

L'infection des cellules rénales par le VIH est la voie physiopathologique conduisant à l'atteinte rénale. Le virus peut d'ailleurs infecter l'ensemble des cellules rénales, que le patient soit atteint d'une néphropathie spécifique du VIH ou non. L'entrée du virus dans les cellules tubulaires épithéliales rénales n'est pas clairement comprise, puisque celles-ci n'expriment ni le CD4, ni le CCR5 ou le CXCR4 [24]. Certains auteurs ont mis en évidence des mécanismes d'invasion du virus indépendants de ses récepteurs habituels, impliquant les lymphocytes T, qui pourraient transmettre le virus aux cellules épithéliales tubulaires. Celles-ci sont infectées par le virus, quelles que soient les modalités d'infection, plaçant les cellules rénales au rang des réservoirs de virus [25]. Il a également été démontré que les réservoirs de virus observés dans les cellules rénales peuvent concerner des souches différentes de celles circulant dans le sang [26]. Ces découvertes sur la physiopathologie de l'infection rénale par le VIH ont des implications majeures dans la réflexion sur les stratégies de traitement des réservoirs viraux et dans le champ de la greffe rénale [25,27]. Des variations de la séquence virale semblent être associées avec une pathogénicité différente du virus au niveau rénal [28]. La réplication virale n'apparaît pas indispensable à l'induction des lésions d'HIVAN, comme démontré à partir de différents modèles expérimentaux murins et chez les rongeurs. En revanche, l'expression de *nef* et/ou de *vpr* est nécessaire et suffisante [29].
L'atteinte glomérulaire de l'HIVAN est caractérisée par des aberrations portant sur le cycle cellulaire et la différentiation des podocytes, qui impliquent l'action de différents types de kinases (*cyclin dependent kinases* et *Src family kinases*) et peut-être d'autres voies de signalisation comme Notch ou le récepteur de l'acide rétinoïque. L'atteinte du cytosquelette participe à la dysfonction podocytaire, à la fois par la réduction de l'expression de certains gènes podocytaires indispensables au maintien de son intégrité (comme la synaptopodine) ou par l'impact sur la synthèse des filaments d'actine. Les interactions entre les cellules podocytaires et la matrice interstitielle glomérulaire sont modifiées, concourant aussi à la mort cellulaire des podocytes [27].

Traitement

Le traitement de l'HIVAN repose sur le contrôle de l'infection par le traitement ARV et sur le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou de sartans. Aucun essai randomisé ne vient conforter cette attitude proposée dans les recommandations internationales de prise en charge, mais plusieurs études ont montré le bénéfice sur la survie rénale d'une baisse de la protéinurie grâce à ces classes thérapeutiques [30].

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans certaines situations où la protéinurie abondante conduit à un syndrome néphrotique, sans que le niveau de preuve soit là aussi convaincant. Au regard du vieillissement de la population concernée et de la prévalence des atteintes vasculaires il est prudent, en cas de maladie vasculaire déjà connue, de vérifier par doppler, avant l'introduction de ces thérapeutiques, l'absence de sténose des artères rénales. De plus, les bonnes pratiques d'utilisation des IEC et des sartans imposent de prévenir les patients qu'ils doivent arrêter le traitement en situation de déshydratation (diarrhées ou vomissements sévères, sepsis…), *a fortiori* s'ils reçoivent d'autres thérapeutiques néphrotoxiques comme le ténofovir disoproxil fumarate. Cette précaution permettra de diminuer le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.
Les facteurs de progression non spécifiques des maladies rénales devront aussi être pris en charge, comme le contrôle tensionnel, le contrôle du diabète associé, l'arrêt du tabac et, chez les patients douloureux chroniques, l'arrêt de la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [30].

Atteinte rénale liée indirectement à l'infection par le VIH

Le traitement ARV combiné a augmenté considérablement l'espérance de vie des PVVIH, au prix cependant de comorbidités dont la prévalence est importante. Dans cette population, les pathologies rénales sont très largement secondaires à ces comorbidités, en particulier métaboliques. La maladie rénale chronique augmente significativement le risque cardiovasculaire et réciproquement, ce qui implique la nécessité de prendre en charge conjointement tous les facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, co-infection par le VIH, mauvais contrôle de l'infection virale).
Les PVVIH sont ainsi exposés de façon prolongée à de multiples thérapeutiques qui peuvent induire une toxicité rénale.

Toxicité des traitements antirétroviraux et anti-infectieux

L'insuffisance rénale aiguë (IRA)

Elle se définit par une altération rapide de la fonction rénale, caractérisée par l'augmentation de la créatinine sérique de 0,3 mg/dL (27 micromoles/L) en 48 heures, ou une augmentation de la créatinine de 1,5 fois la valeur initiale dans les 7 jours ou encore une diminution de la diurèse à moins de 0,5 mL/kg/h sur 6 heures [31]. Elle est toujours associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation, du risque de maladie rénale chronique ultérieure et de la mortalité.
L'incidence de l'IRA est plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale, et ne semble pas diminuer. Chez le patient ambulatoire, sa fréquence est évaluée entre 5 et 9 %, supérieure dans les pays émergents, et elle concerne 60 % des patients hospitalisés en unités de soins intensifs. Les facteurs de risque d'IRA sont en priorité une maladie rénale chronique pré-existante (surtout lorsque le DFG est < 60 ml/min/1,73 m^2), l'âge, le diabète et l'hypertension, la co-infection par le VHC, l'hypoalbuminémie et un IMC bas (< 18,5 kg/m^2). Toutes les formes histologiques d'IRA sont possibles, mais la plus fréquente reste la nécrose tubulaire aiguë lorsque la cause est médicamenteuse.
Les traitements ARV, les traitements prophylactiques des infections opportunistes et les antiviraux sont les principales drogues néphrotoxiques mises en cause dans les IRA

chez les personnes hospitalisées infectées par le VIH. Parmi les médicaments impliqués, on retient en priorité les aminoglycosides, la pentamidine, l'acyclovir, le foscarnet, l'amphotéricine B, le ténofovir et le cidofovir [32]. La toxicité liée à l'introduction des ARV se manifeste habituellement dans les 3 mois après le début du traitement. Elle est souvent due au ténofovir disproxil, beaucoup moins au ténofovir alafénamide qui semble confirmer son meilleur profil de tolérance rénale.
Enfin, on précisera que certains nouveaux ARV augmentent d'un maximum de 25 % le taux circulant de créatinine mais ne sont pas néphrotoxiques : la rilpivirine et le dolutégravir, ainsi que le cobicistat, interfèrent avec la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant, pour les deux premiers, OAT2 (*organic cation transporter 2*) dans les cellules tubulaires. Le diagnostic d'une augmentation de créatinine peut donc être complexe lorsque ces traitements sont présents, et le dosage de la cystatine C peut parfois aider à discriminer une véritable IRA d'une augmentation isolée de créatinine par inhibition tubulaire.

L'insuffisance rénale chronique ou maladie rénale chronique (IRC ou MRC)

La MRC secondaire aux traitements utilisés dans la prise en charge du VIH reste une complication fréquente, qui concerne entre 4,8 % et 6,4 % des patients [3]. L'implication des ARV dans cette complication est importante et apparaît comme une combinaison de la néphrotoxicité propre d'une molécule et des facteurs de risque du patient concerné. Ceux-ci sont les facteurs habituels (âge, diabète et hypertension pré-existants, sexe masculin, faible IMC, origine africaine) combinés à ceux dépendants du contrôle de l'infection virale (co-infection par le VHC, mauvais contrôle de l'infection VIH avec immunodépression profonde et forte réplication virale). Des principes simples permettent de diminuer le risque toxique et de favoriser la néphroprotection (*tableau 2*).
Les facteurs pharmacogénétiques de risque de MRC sous ARV ne sont pas formellement identifiés, malgré l'évidence de l'impact de certains polymorphismes génétiques des cytochromes P450 sur le métabolisme de certains ARV. L'association de plusieurs molécules néphrotoxiques potentialise le risque d'atteinte rénale, comme par exemple la combinaison des inhibiteurs de protéase qui augmente considérablement la concentration plasmatique des inhibiteurs de calcineurine, potentialisant leur néphrotoxicité chez le patient transplanté infecté par le VIH.
Le surdosage est un facteur favorisant la toxicité des médicaments en général et des ARV en particulier. La prescription des ARV doit, comme pour beaucoup d'autres classes thérapeutiques, être adaptée au DFG, principalement pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (sauf l'abacavir) [1]. Ceci conduit parfois à l'interruption d'une combinaison de plusieurs molécules pour revenir à l'utilisation des molécules séparées, perdant ainsi l'avantage de la présentation combinée de plusieurs molécules dans le même comprimé. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase ne s'adaptent pas au DFG. Le raltégravir et le dolutégravir n'ont pas besoin d'adaptation non plus.

Tableau 2 Conduite à tenir pour minimiser le risque de néphrotoxicité des antirétroviraux d'après les recommandations EACS 9.0 2018 : http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-french.pdf et Loens *et al.* [34]

Mesures générales	Mesures spécifiques	Surveillance
À la découverte de l'infection par le VIH, évaluer le risque rénal et la fonction rénale : – antécédent rénal personnel et familial, – facteurs de risque cardiovasculaire, – mesure de la pression artérielle, – estimation de la fonction rénale (DFG estimé, protéinurie, sédiment urinaire). Éviter médicaments néphrotoxiques (AINS) ou drogues néphrotoxiques (cocaïne). Hygiène de vie : tabagisme, poids, régime alimentaire. Traiter la dyslipidémie et le diabète.	– Démarrer le traitement sans délai si suspicion de néphropathie liée au VIH. – La biopsie rénale est recommandée pour confirmer le diagnostic. – Adapter le traitement antirétroviral au risque rénal initial et/ou à l'apparition d'une atteinte rénale. – Instaurer un traitement par inhibiteurs ECA ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine-II si : • hypertension, • protéinurie. – Envisager de remplacer TDF par un médicament qui ne soit pas le ténofovir ou par TAF dans les cas suivants : • UP/C : 20-50 mg/mmol, • DFGe > 60 ml/mn par an pendant au moins 3 années consécutives ou réduction confirmée de DFGe de 25 % par rapport aux valeurs initiales, • présence de comorbidités avec risque élevé de maladie cardiovasculaire (par ex. diabète et hypertension), • poids corporel < 60 kg ; utilisation d'un IP/r comme troisième médicament. – Remplacer TDF par un médicament qui ne soit pas le ténofovir ou par TAF dans les cas suivants : • DFGe ⩽ 60 ml/mn, • UP/C > 50 mg/mmol, • médicament concomitant néphrotoxique, • toxicité à TDF antérieure (tubulopathie rénale proximale).	Surveillance rapprochée du DFGe et de la kaliémie à l'instauration du traitement ou en cas d'augmentation de la posologie Fréquence d'estimation du DFG à 2 à 3 fois par an si DFG > 60, 3x par an si DFG entre 30 et 60, 4 à 5 fois par an si DFG < 30 ml/min/1,73 m^2 Objectif tension artérielle : < 130/80 mmHg

Parmi les ARV susceptibles d'être associés à une MRC, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) garde une place à part, en particulier par la prescription très large de cette molécule dans le monde. Sa toxicité est une dose dépendante et favorisée par le surdosage. Le TDF est excrété par les cellules épithéliales tubulaires proximales. En cas d'accumulation intra-cytoplasmique, il inhibe l'ADN-polymérase γ mitochondriale. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire s'ensuit, provoquant une altération de ces cellules privées d'énergie. Cliniquement, le dysfonctionnement tubulaire proximal se manifeste par un syndrome de Fanconi, parfois associé à une IRA. Ces troubles sont (au moins partiellement) réversibles à l'arrêt du TDF. La toxicité rénale chronique du TDF, longtemps incertaine, semble maintenant assez bien démontrée par plusieurs études de cohortes, même si le mécanisme en reste à ce jour inconnu en détail. Cette toxicité se manifeste par un déclin accéléré de la fonction rénale, sans autre anomalie rénale associée. C'est sans doute la multiplicité des cofacteurs, souvent exclus lors des essais cliniques, qui a rendu difficile sa mise en évidence. Des règles assez simples, telles que l'adaptation posologique à la fonction rénale, la recherche de facteurs de risque ou encore les dosages plasmatiques en ténofovir, permettent de limiter le risque de néphrotoxicité [33]. Le ténofovir alafénamide (TAF) semble présenter une moindre toxicité rénale et osseuse, avec dans plusieurs études une diminution des anomalies tubulaires et de l'ostéopénie associées à l'utilisation du TDF.
Les autres classes thérapeutiques à toxicité chronique sont principalement les inhibiteurs de protéase boostés. Les molécules les plus anciennes, comme l'indinavir, ont été associées à des tableaux de précipitation intra-tubulaire et de lithiases rénales, jusqu'à ce que des précautions comme une bonne hydratation et une acidification des urines soient systématiquement proposées. Ces atteintes sont compliquées de réactions inflammatoires intra-rénales, avec des séquelles parfois fibreuses et un impact irréversible sur la fonction rénale [34].

Complications métaboliques

Tandis que la généralisation des traitements ARV a fait considérablement baisser la mortalité liée à l'infection par le VIH, la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires a, dans le même temps, doublé dans cette population [35]. Les reins des PVVIH sont donc naturellement plus exposés aux complications liées au diabète, aux pathologies macrovasculaires associées à l'athérome et aux lésions de néphroangiosclérose. Celles-ci doivent être dépistées régulièrement et les objectifs de contrôle du diabète et de l'hypertension doivent être stricts chez ces patients à haut risque rénal.

Épuration extra-rénale et transplantation rénale

Les PVVIH ont accès à toutes les méthodes de dialyse [36]. Sur un demi-million de patients dialysés en Europe en 2015, presque 3 000 étaient infectés par le VIH, soit 0,5 %. Les méthodes de dialyse doivent permettre d'accompagner tous les patients qui le peuvent à être candidats à la greffe, qui apporte une meilleure qualité de vie dans cette population [37].
L'infection par le VIH a longtemps été une contre-indication à la greffe rénale en raison du risque lié à l'immunosuppression qui s'ajoutait à celui des traitements anti-rejet de la greffe, et aussi de la pertinence d'attribuer un greffon rénal, en période de pénurie, à un patient ayant une maladie dont le pronostic était incertain. La première

série de greffes rénales publiée en 2003, portant sur 10 patients, a permis de montrer que la charge virale pouvait rester indétectable sous ARV, avec cependant un risque de rejet rénal plus élevé la première année. Les indications à la greffe aujourd'hui sont les mêmes que les patients soient infectés par le VIH ou non, les résultats étant meilleurs chez les patients sans comorbidités. En France, les critères actuels d'inscription sur la liste d'attente comportent principalement une charge virale ARN VIH qui doit être indétectable et un taux de CD4 > 200 cellules/ml. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant eu une infection opportuniste susceptible de se réactiver (aspergillose ou autre infection fongique, infection par le CMV active, infection récente VRS ou VZV, infection bactérienne ou mycobactérienne incomplètement traitée), les critères variant selon les pays. Les patients présentant une réplication active du VHB doivent être traités jusqu'à la viro-suppression avant la greffe. L'infection par le VHC, pour laquelle on dispose maintenant de traitements efficaces, doit être guérie avant la greffe ou juste après, suivant les équipes.
L'origine du greffon peut être un donneur cadavérique ou un donneur vivant, moins souvent des greffons à critères élargis (avec des orientations préférentielles différentes suivant les pays). L'immunosuppression post-greffe est bien établie, tant pour l'induction que le traitement d'entretien, avec des adaptations liées aux interactions pharmacologiques puissantes potentielles entre ARV et immunosuppresseurs. Les résultats actuels montrent un bilan positif de la greffe dans cette population, avec des survies globales à un et deux ans supérieures à, respectivement, 85 % et 82 % (comparables à la population non VIH), avec toutefois la persistance d'un risque de rejet plus important la première année, évalué à 22 % [38].

Conclusion

Les PVVIH doivent bénéficier d'un dépistage des conséquences rénales éventuelles de l'infection par le VIH et d'une approche de prévention rejoignant la prise en charge métabolique et cardiovasculaire de la population générale. Une attention particulière doit être portée aux combinaisons de traitements indispensables, qui doivent pour certains être adaptés à la fonction rénale et être, autant que possible, neutres au plan de la toxicité rénale. La baisse de prévalence des néphropathies spécifiques du virus laisse la place à l'augmentation, dans toutes les sociétés, des risques métaboliques qui rendent compte de la persistance de la maladie rénale chronique dans la population infectée par le VIH.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Palau L, Menez S, Rodriguez-Sanchez J, *et al*. HIV-associated nephropathy: Links, risks and management. *HIV AIDS [Auckl]* 2018;10:73-81.

[2] Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, *et al*. EuroSIDA Study Group. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:262-70.

[3] Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, *et al*. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0195443.

[4] Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2003;16:233-44.

[5] Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-9.

[6] Arnold E. The HIV Organ Policy Equity Act: Offering hope to individuals with end stage renal disease and HIV. *Nephrol Nurs J* 2017;44:230-49.

[7] Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, *et al*. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2809-13.

[8] Menez S, Hanouneh M, McMahon BA, *et al*. Pharmacotherapy and treatment options for HIV-associated nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:39-48.

[9] Jotwani V, Atta MG, Estrella MM. Kidney disease in HIV: Moving beyond HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3142-54.

[10] Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(10):563-73.

[11] Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:73-81.

[12] GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: The Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* 2016;3:e361-e387. Erratum in: *Lancet HIV.* 2016;3:e408.

[13] Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4:e349-e356.

[14] Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, *et al*. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;310:669-73.

[15] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, *et al*. AJKD Atlas of renal pathology: HIV-associated nephropathy (HIVAN). *Am J Kidney Dis* 2016;68:e13-e14.

[16] Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, *et al*. AJKD Atlas of renal pathology: HIV-associated immune complex kidney disease (HIVICK). *Am J Kidney Dis* 2016;68:e9-e10.

[17] Freedman BI, Limou S, Ma L, *et al*. APOL1-associated nephropathy: A key contributor to racial disparities in CKD. *Am J Kidney Dis* 2018;72(5S1):S8-S16.

[18] Limou S, Nelson GW, Kopp JB, *et al*. APOL1 kidney risk alleles: Population genetics and disease associations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:426-33.

[19] Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, *et al*. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(11):2129-37.

[20] Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, *et al*. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in black South Africans. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2882-90.

[21] Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2014;86:259-65.

[22] Bigé N, Lanternier F, Viard JP, *et al*. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1114-21.

[23] De Laroche M, Desbuissons G, Rouvier P, *et al*. APOL1 variants may induce HIV-associated nephropathy during HIV primary infection. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1539-41.

[24] Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, *et al*. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 2000;11:856-67.

[25] Blasi M, Balakumaran B, Chen P, *et al*. Renal epithelial cells produce and spread HIV-1 via T-cell contact. *AIDS* 2014;28:2345-53.

[26] Blasi M, Carpenter JH, Balakumaran B, *et al*. Identification of HIV-1 genitourinary tract compartmentalization by analyzing the env gene sequences in urine. *AIDS* 2015;29:1651-7.

[27] Rednor SJ, Ross MJ. Molecular mechanisms of injury in HIV-associated nephropathy. *Front Med [Lausanne]* 2018;5:177.

[28] Stephens EB, Tian C, Dalton SB, *et al*. Simian-human immunodeficiency virus-associated nephropathy in macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000;16:1295-306.

[29] Zuo Y, Matsusaka T, Zhong J, *et al*. HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes, leading to glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2832-43.

[30] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, *et al*. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(9):e96-138.

[31] Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204.

[32] Roe J, Campbell LJ, Ibrahim F, *et al*. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin Infect Dis* 2008;47:242-9.

[33] Isnard-Bagnis C, Aloy B, Deray G, *et al*. Néphrotoxicité du ténofovir. *Nephrol Ther* 2016;12:179-89.

[34] Loens C, Amet S, Isnard-Bagnis C, *et al*. Néphrotoxicité des antirétroviraux autres que le ténofovir..*Nephrol Ther* 2018;14:55-66.

[35] Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, *et al*. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol* 2016;117:214-20.

[36] Ambrosioni J, Miro JM. New option for ART in patients with HIV on dialysis. *Lancet HIV* 2018 Dec 13. pii: S2352-3018(18)30290-X. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30290-X.

[37] Locke JE, Gustafson S, Mehta S, *et al*. Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients. *Ann Surg* 2017;265:604-8.

[38] Alameddine M, Jue JS, Zheng I, *et al.* Challenges of kidney transplantation in HIV positive recipients. *Transl Androl Urol* 2019;8(2):148-54.

Tuberculose et autres infections à mycobactéries

Louise Fortès, Pierre Tattevin

Les mycobactéries sont des bacilles intracellulaires facultatifs dits acido-alcoolo-résistants (BAAR), c'est-à-dire qu'une fois colorés par la fuchsine ou l'auramine ils ne sont décolorables ni par les acides ni par l'alcool. Leur métabolisme est aérobie strict et leur croissance est lente. On distingue les mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses, agents respectivement de la tuberculose (TB) et des mycobactérioses dites atypiques ou non tuberculeuses (MNT). Dans ce chapitre, nous parlerons uniquement des mycobactérioses clairement impactées par l'infection VIH, que ce soit en termes d'incidence, de présentation clinique ou de pronostic : il s'agit de la TB et des mycobactérioses du complexe *avium* (MAC) qui regroupe *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*. D'autres MNT beaucoup plus rarement associées au VIH ne seront pas détaillées ici : infections à *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium xenopi* (formes cliniques proches de celles de la TB), ainsi que *Mycobacterium genavense* (proche des infections à MAC, avec un tropisme digestif). D'autres MNT d'importance en zone tropicale, comme la lèpre (due à *Mycobacterium leprae*) et l'ulcère de Buruli (dû à *Mycobacterium ulcerans*) ont des interactions encore mal connues mais qui ne semblent pas majeures au cours de l'infection VIH et ne seront pas abordées ici (pour en savoir plus : http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf).

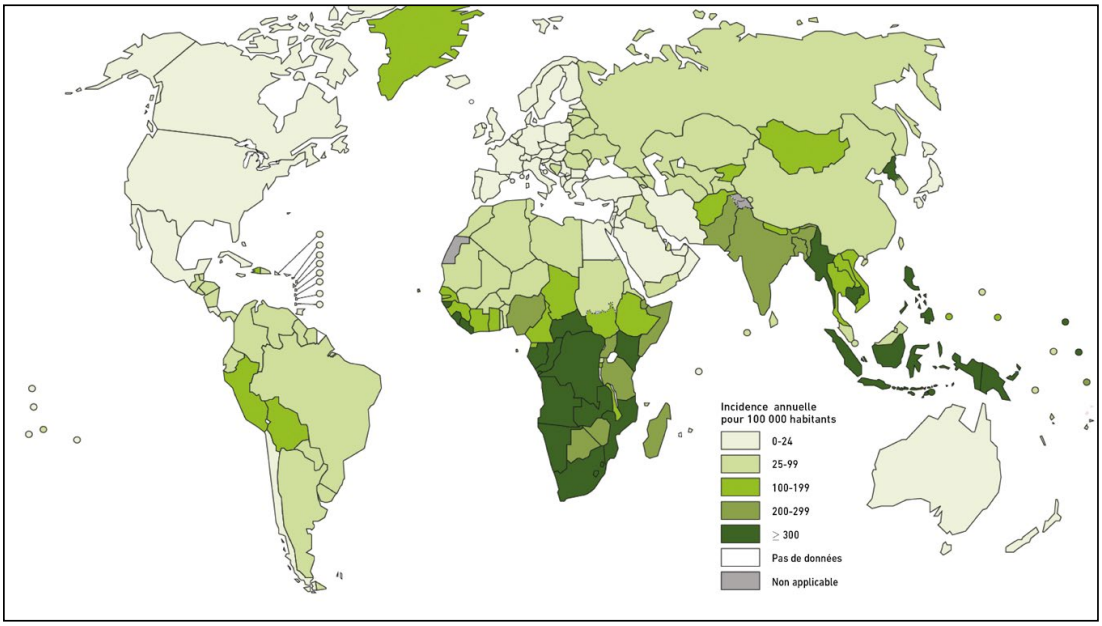
Tuberculose

La TB est une infection contagieuse due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*, regroupant les espèces *M. tuberculosis* (bacille de Koch [BK]) et beaucoup plus rarement *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum*. L'homme est le seul réservoir de *M. tuberculosis* [1]. La TB est la plus courante des infections opportunistes majeures chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde, particulièrement dans les pays à ressources limitées. Avant l'accès au traitement antirétroviral (ARV), 20 à 67 % des PVVIH présentaient une TB-maladie dans les cohortes africaines [2], avec un pronostic sombre : des études autopsiques suggèrent que la TB était alors responsable d'environ 40 % des décès des PVVIH en Afrique. Si l'accès aux ARV a amélioré cette situation, des défis majeurs persistent. Les principales particularités de la TB chez les PVVIH sont : 1) un sur-risque majeur de TB chez les PVVIH ; 2) un risque majoré de localisations extra-pulmonaires [3] ; 3) des difficultés diagnostiques ; 4) la complexité de la gestion simultanée des traitements anti-TB et ARV, du fait des interactions médicamenteuses, des toxicités parfois additives et du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (acronyme anglo-saxon IRIS, pour *immune reconstitution inflammatory syndrome*) [4]. Ces particularités de la TB chez les PVVIH sont d'autant plus marquées que le déficit immunitaire est profond.

Épidémiologie

En 2017, le nombre de nouveaux cas de TB-maladie dans le monde a été estimé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) autour de 10 millions, soit 133 cas/100 000 habitants (*tableau 1*) [5]. Environ deux tiers des cas proviennent d'Asie du Sud-Est (44 %) et d'Afrique (25 %). L'incidence est particulièrement élevée dans certains pays du sud de l'Afrique (> 500 cas/100 000 habitants), en miroir de la prévalence du VIH (*figure 1*). Toutefois, entre 2013 et 2017, l'incidence de la TB a régressé de 4 % par an en Afrique et de 5 % par an en Europe [6]. Sur l'ensemble des cas de TB, 9 % étaient infectés par le VIH, l'Afrique comptant 72 % des cas mondiaux de co-infections TB-VIH. Plus de 50 % des patients atteints de TB-maladie au Zimbabwe, en Afrique du Sud et en Zambie sont des PVVIH. En Europe, la Russie affiche une prévalence VIH de 21 % parmi les patients atteints de TB-maladie. Grâce aux progrès enregistrés dans l'accès aux ARV, le nombre de décès de patients co-infectés TB-VIH dans le monde est passé de 534 000 en 2000 à 300 000 en 2017, soit une réduction de 44 %.

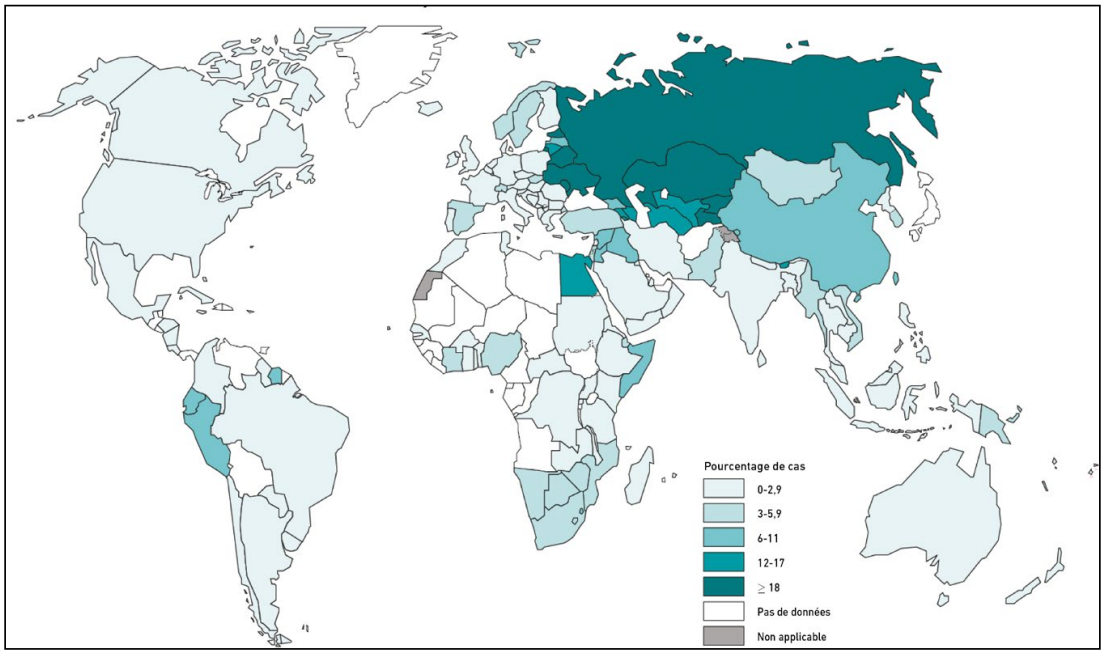
Figure 1 Estimation d'incidence des cas de tuberculose-maladie déclarés dans le monde en 2017, par pays et pour 100 000 habitants



Source : WHO. Global tuberculosis report 2018 https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

L'émergence depuis quelques années de la TB multi-résistante (TB-MDR) est un enjeu majeur de santé publique : on estime à 558 000 le nombre de nouveaux cas de TB-MDR en 2017. Cette émergence est attribuée principalement à 1) des traitements incomplets des TB sensibles liés à des carences du système de santé (ruptures de stock, défauts de surveillance) ; 2) la faiblesse des moyens mis en œuvre pour prévenir la transmission, notamment dans les pays à ressources limitées (établissements de santé, prisons, etc.) [7]. Les pays de l'ex-URSS sont les plus affectés (*figure 2*).

Figure 2 La tuberculose multi-résistante (MDR) dans le monde (données 2002-2018)



Proportion des nouveaux cas de tuberculose-maladie présentant une double résistance isoniazide et rifampicine (tuberculose MDR).
Source : WHO. Global tuberculosis report 2018 https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Tableau 1 Estimations de l'incidence et de la mortalité de la tuberculose (TB) en 2017

Régions	Nombre de cas de TB	Incidence (cas/100 000 habitants)	Prévalence VIH parmi les TB-maladie (%)	Mortalité VIH négatif (cas/100 000 habitants)	Mortalité VIH positif (cas/100 000 habitants)
Afrique	2 480 000	237 [211-263]	27 [23 -31]	39 [33-46]	24 [21-27]
Amériques	282 000	28 [26-30]	11 [9,6-12]	1,8 [1,7-1,9]	0,60 [0,53-0,67]
Méditerranée orientale	771 000	113 [90-139]	1,3 [0,73-2,0]	13 [11-15]	0,43 [0,26-0,66]
Europe	273 000	30 [26-34]	12 [9,1-16]	2,6 [2,5-2,7]	0,54 [0,41-0,69]
Asie Sud-Est	4 440 000	226 [179-277]	3,5 [2,4-4,7]	32 [30-35]	1,4 [1,1-1,8]
Pacifique Ouest	1 800 000	94 [78-112]	1,8 [1,2-2,4]	4,9 [4,5-5,3]	0,26 [0,20-0,34]
Total	**10 000 000**	**133 [121-148]**	**9 [7,9-11]**	**17 [16-18]**	**4 [3,5-4,5]**

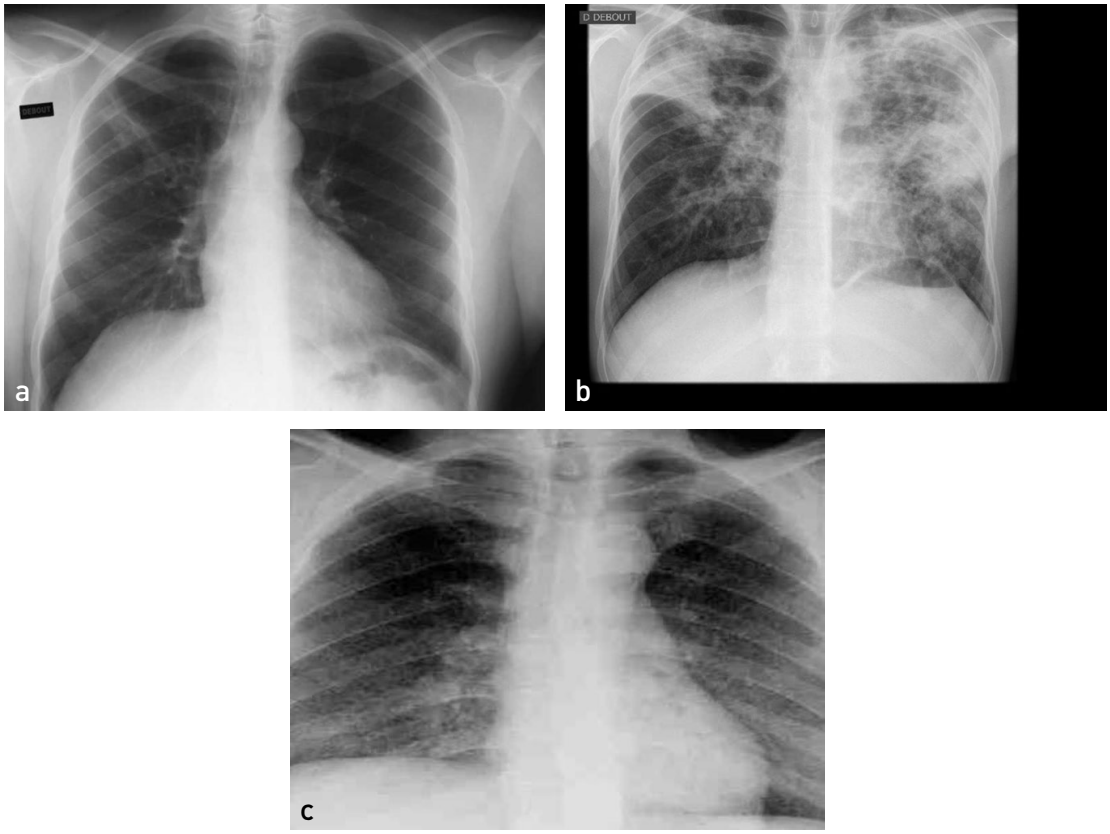
Source : WHO. Global tuberculosis report 2018 https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

Histoire naturelle

La TB fait suite à l'inhalation de particules infectieuses émises par un patient « source » atteint de TB respiratoire, particulièrement lors d'un effort de toux. Ces particules infectieuses, appelées « gouttelettes de Pflügge » sèchent rapidement dans l'air, mais peuvent rester en suspension dans une pièce non aérée pendant environ 30 minutes,

en conservant leur infectiosité. Une exposition massive ou prolongée est en général nécessaire, l'effet « inoculum » jouant un rôle majeur dans le risque de transmission. La transmission ne survient pas à l'extérieur, car *M. tuberculosis* est rapidement inactivé par les rayons ultra-violets. Dans la majorité des cas, la réponse immunitaire cellulaire retardée aboutit au contrôle de la réplication du bacille. On parle alors d'infection tuberculeuse latente (ITL), qui correspond à la persistance de bacilles tuberculeux viables en faible quantité, avec les caractéristiques suivantes : 1) il n'existe aucun risque de contagion (pas de bacille extériorisé) ; 2) les moyens diagnostiques sont limités aux tests de l'immunité : intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou tests *interferon gamma-release assays* (IGRA) ; 3) à ce stade, un traitement relativement simple (9 mois d'isoniazide ou 3 mois de bithérapie isoniazide/rifampicine) permet d'éradiquer les bacilles et de guérir l'ITL ; 4) en l'absence de traitement, les patients peuvent passer du stade ITL au stade de TB-maladie tout au long de leur vie, en cas de rupture de l'équilibre entre la réplication bacillaire et son contrôle par la réponse immunitaire.

Figure 3 Radiographies thoraciques de la tuberculose-maladie

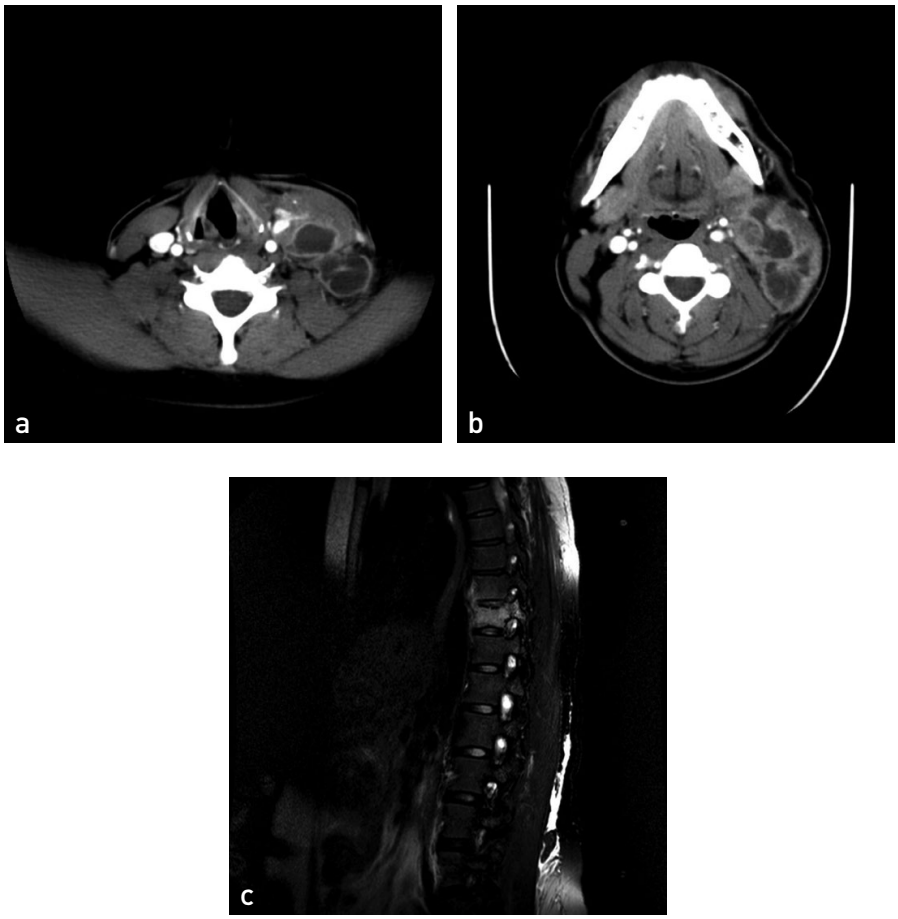


3a : infiltrat du sommet droit
3b : lésions alvéolo-interstitielles bilatérales avec images excavées
3c : miliaire tuberculeuse

La principale forme de TB-maladie est la TB pulmonaire, dont les trois principales manifestations radiologiques sont les infiltrats des sommets, les lésions excavées (cavernes) et la miliaire (*figures 3a, 3b et 3c*). Les principales localisations des TB extra-pulmonaires sont pleurales, ganglionnaires (le plus souvent cervicales, *figures 4a et 4b*), vertébrales (spondylodiscites tuberculeuses ou « mal de Pott », le plus souvent thoracique inférieur,

figure 4c) et neuro-méningées. L'évolution naturelle de la TB-maladie est bien connue à partir des séries antérieures au développement des traitements anti-TB. Schématiquement, la moitié des patients atteints de TB-maladie décédaient de leur TB, un quart guérissaient spontanément au prix de séquelles plus ou moins importantes, et un quart développaient une forme chronique.

Figure 4 Imagerie des tuberculoses extra-pulmonaires



4a et 4b : tomodensitométrie cervicale (volumineuse adénopathie collectée latéro-cervicale gauche)
4c : spondylodiscite tuberculeuse thoracique (mal de Pott)

Interactions entre la tuberculose et l'infection à VIH

Le risque de développer une TB-maladie chez les PVVIH est 20 à 37 fois supérieur au risque chez les séronégatifs. L'infection VIH est aussi associée à une augmentation du risque de rechutes ou de réinfections, estimé à 19,7 cas/1 000 personnes-année chez les PVVIH contre 7,7 cas/1 000 personnes-année en l'absence d'infection VIH [8]. À l'inverse, la TB-maladie accélère la progression du VIH et augmente le risque d'autres infections opportunistes. L'hypersécrétion de cytokines (TNF, IL6, IL1) par les macrophages infectés par *M. tuberculosis* et l'activation des lymphocytes sur les lieux de l'infection entraînent une production accrue locale et systémique du VIH, avec une augmentation de la charge virale VIH. La co-infection TB-VIH est associée à une sur-mortalité par rapport aux TB séronégatives pour le VIH, et cette sur-mortalité s'accroît avec le déficit immunitaire [9].

Formes cliniques de la tuberculose-maladie chez les PVVIH

La TB peut être la circonstance de découverte de l'infection VIH, ou survenir au cours du traitement ARV, plus particulièrement en cas d'échec thérapeutique ou d'IRIS [10]. Les formes cliniques varient en fonction du déficit immunitaire (*tableau 2*). Si la TB se caractérise habituellement par une évolution prolongée, sur plusieurs semaines, des formes plus aiguës sont également décrites, et seraient plus fréquentes chez les PVVIH.

Tableau 2 Caractéristiques cliniques, radiologiques et bactériologiques en fonction du stade VIH

État immunitaire	**Pas de déficit majeur (CD4 > 200/mm³)** => Tuberculose proche des tableaux rencontrés en l'absence d'infection VIH	**Déficit majeur (CD4 < 200/mm³)** => Tuberculose plus souvent extra-pulmonaire ou disséminée
Intradermoréaction à la tuberculine (IDRT)	Induration > 5 mm	Négative (pas d'induration)
Prélèvements respiratoires	Bonne rentabilité (expectorations, tubages)	Faible rentabilité
Radiographie thoracique	Typique : – infiltrats des lobes supérieurs – cavernes	Atypique, voire normale : – images interstitielles des bases – miliaire

Tuberculose pulmonaire

La TB doit être recherchée chez tout patient présentant une toux évoluant depuis plus de 15 jours. Les signes généraux à type de fièvre vespérale, de sueurs nocturnes et d'amaigrissement renforcent la suspicion. La toux peut être non productive ou accompagnée d'expectorations, parfois hémoptoïques. L'existence de douleurs thoraciques suggère une pleurésie associée. Chez les PVVIH, il faut prescrire une radiographie thoracique et une recherche de bacilles tuberculeux dans les expectorations au moindre doute, compte tenu de la fréquence des co-infections (particulièrement en Afrique), des nombreuses présentations atypiques et de l'efficacité spectaculaire des traitements anti-TB, disponibles dans la grande majorité des centres [11].

Localisations extra-pulmonaires

Les TB extra-pulmonaires sont plus souvent observées en cas d'immunodépression sévère (CD4 < 200/mm³) ; elles représentent entre 6,4 % et 36,8 % des TB chez les PVVIH [3]. Les localisations ganglionnaires sont le plus souvent cervicales, peu inflammatoires, pauci-symptomatiques, pouvant évoluer vers la fistulisation (écrouelles). Des adénopathies profondes, médiastinales ou abdominales, sont parfois retrouvées à l'imagerie.
La TB neuro-méningée doit être évoquée chez tout patient présentant des signes méningés d'installation progressive, avec une atteinte basilaire (paralysie de nerfs crâniens). Il existe en règle générale une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. La recherche de BAAR dans le liquide cérébrospinal (LCS) est le plus souvent négative, mais la *polymerase chain reaction* (PCR) améliore un peu la sensibilité (en moyenne, 50 %). Un déficit moteur, des crises comitiales ou des troubles de vigilance suggèrent l'existence de tuberculomes (plus fréquents chez les PVVIH) ou d'abcès tuberculeux. Il ne faudra pas méconnaître les autres causes de lésions céré-

brales chez les PVVIH, au premier rang desquelles la toxoplasmose, la cryptococcose ou le lymphome [10]. La TB neuro-méningée est associée à une létalité élevée (> 50 % dans les pays à ressources limitées).
Les autres localisations extra-pulmonaires de la TB sont les atteintes séreuses (péricardite, pleurésie ou ascite), ostéo-articulaires (notamment la spondylodiscite, dite « mal de Pott », volontiers thoracique, avec abcès paravertébraux en fuseaux) ou génito-urinaires. Des formes disséminées sont observées aux stades avancés d'immunodépression [1,9,11].

Diagnostic

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDRT) met en évidence une réaction d'hypersensibilité retardée après l'injection d'antigènes de *M. tuberculosis*. La lecture se fait 48 à 72 h plus tard, en mesurant le diamètre d'induration. Chez les PVVIH, l'IDRT est considérée comme positive lorsque l'induration est ⩾ 5 mm. Elle est d'autant plus souvent négative (anergie) que le déficit immunitaire est important.
Les tests IGRA (Quantiferon TB Gold®, Tspot-TB®) détectent la sécrétion d'interféron-gamma par les lymphocytes T après stimulation par des antigènes spécifiques de mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* : ESAT-6 (*early secreted antigenic target* 6) et CFP-10 (*culture filtrate protein* 10).
Ces deux tests (IDRT et IGRA), qui détectent la réponse immunitaire, ont une bonne sensibilité pour le diagnostic d'ITL (lorsque le système immunitaire est suffisamment efficace pour contrôler la réplication bacillaire), mais sont beaucoup moins performants pour le diagnostic de TB-maladie, pour laquelle ils n'ont en pratique pas d'intérêt. En comparaison à l'IDRT, les tests IGRA ont l'avantage de ne pas présenter de réaction croisée avec le vaccin BCG et les MNT, et d'avoir une meilleure spécificité chez les PVVIH. Cependant, leur sensibilité diminue avec la baisse du taux de lymphocytes T CD4+.
La recherche de BAAR dans les prélèvements respiratoires (expectorations en 1re intention) représente l'examen prioritaire en cas de suspicion de TB-maladie. Depuis 2009, l'OMS préconise deux prélèvements successifs le même jour, car la réalisation d'un troisième prélèvement a un faible rendement (< 5 % de gain diagnostique). L'examen microscopique est classiquement réalisé après coloration de Ziehl–Neelsen avec un seuil de détection de 10^4 bacilles/mL. La coloration par fluorescence à l'auramine avec le *light-emitting diode* (LED) a de meilleures performances avec, en comparaison à la culture, une sensibilité de 66,9 % [60,5–72,7] et une spécificité de 96,8 % [93,1–98,6]. Dans les autres sites de prélèvement (ponction d'abcès, liquide pleural, LCS, urines) le rendement est faible. Chez les PVVIH, la rentabilité de la recherche de BAAR dans les prélèvements respiratoires diminue en cas de déficit immunitaire, avec une faible sensibilité en cas d'immunodépression profonde.
La culture est la méthode de référence dans le diagnostic de la TB, qui permet de mettre en évidence la mycobactérie et de tester sa sensibilité. À la différence des cultures sur milieux solides de type Lowenstein-Jensen, les cultures sur milieux liquides ont un délai de positivité plus court avec, en 2019, une identification et un antibiogramme disponibles en moyenne au bout de 21 jours. De nouvelles méthodes directes basées sur la détection de la protéine MPT64 ou les tests d'hybridation moléculaire permettent de différencier le complexe *M. tuberculosis* des MNT directement sur les cultures. Cependant, dans la plupart des laboratoires des pays du Sud, la culture n'est pas disponible en routine car elle nécessite des moyens et du personnel qualifié.

Les techniques de biologie moléculaire ont connu un progrès majeur en termes de rapidité diagnostique, de sensibilité et de spécificité. À côté des PCR classiques, qui exigent une certaine compétence, l'avènement des tests Gen-Xpert MTB/RIF® a représenté un réel progrès en termes de simplicité, mais au prix d'un coût unitaire majoré. Ce test permet à la fois la confirmation du diagnostic de TB par la détection d'ADN du génome du complexe *M. tuberculosis* et la recherche d'une résistance à la rifampicine, signature d'une TB-MDR, le tout en 2 h, avec une sensibilité et une spécificité > 85 % pour le diagnostic de TB comme pour celui de la résistance. Selon l'OMS, depuis 2010 « *le test Xpert MTB/RIF doit être utilisé comme test diagnostique initial plutôt que l'examen microscopique, la mise en culture et l'antibiogramme, chez tous les PVVIH qui présentent des signes ou des symptômes de TB* ». Une revue ayant inclus 27 études a conclu à une sensibilité globale de 89 % et une spécificité de 99 % pour le diagnostic de TB pulmonaire [12]. La sensibilité est moindre pour les TB extra-pulmonaires, variable selon le liquide biologique : 50,9 % dans le liquide pleural, 71,1 % dans le LCS et 82,7 % dans les urines. Le programme OMS de lutte contre la TB a soutenu la mise à disposition de ces tests dans les pays de forte endémie à ressources limitées, avec un certain succès. En résumé, il faut retenir que chez les PVVIH le diagnostic de TB est d'autant plus difficile que le degré d'immunodépression est sévère. À un stade avancé de la maladie (taux de CD4+ < 200 /mm^3), on observe le plus souvent une IDRT négative, une bacilloscopie négative et des images radiologiques absentes ou atypiques (*tableau 2*).

Traitement de la tuberculose-maladie

Traitement de la tuberculose-maladie multi-sensible

Les bacilles tuberculeux sont à croissance lente (temps de doublement, 20 h). Au sein d'un foyer tuberculeux, il existe trois formes principales de bacilles dont le métabolisme, et par là même la chimiosensibilité, est variable : les bacilles à métabolisme actif en milieu aérobie (extra-cellulaires ou intra-cavitaires), les bacilles intra-macrophagiques (intra-cellulaires, pour lesquels les antibiotiques efficaces devront posséder une bonne diffusion intra-cellulaire ainsi qu'une activité conservée en milieu acide) et les bacilles intra-caséeux (quiescents ou « dormants »). C'est à cause de ces bacilles dormants que le traitement doit être prolongé. Les deux molécules les plus actives sur ces populations bacillaires sont la rifampicine, qui a permis de raccourcir les durées de traitement de 18 à 9 mois, et le pyrazinamide qui a permis de réduire la durée de traitement de 9 à 6 mois. Il a été démontré qu'on augmentait le risque de rechute en raccourcissant la durée du traitement en dessous de 6 mois.

Par ailleurs, il existe au sein de chaque population de bacilles tuberculeux des résistances spontanées à chacun des anti-TB dont on dispose actuellement, ces résistances n'étant habituellement pas croisées. De ces considérations découlent les grands principes du traitement. Celui-ci doit associer plusieurs anti-TB afin de ne pas sélectionner les souches résistantes. Il doit être suffisamment prolongé pour obtenir une stérilisation complète des lésions et être actif sur les différentes populations bacillaires (y compris les formes quiescentes et les formes intra-cellulaires).

Le traitement de la TB multi-sensible repose sur l'administration d'une polychimiothérapie avec l'association rifampicine (R), isoniazide (H), pyrazinamide (Z) et éthambutol (E). Les protocoles thérapeutiques sont identiques chez les PVVIH [14], même si l'intérêt d'un allongement de la durée du traitement chez les PVVIH a été discuté par certains experts, avec un niveau de preuve limité.

Le traitement dure 6 mois avec deux phases : phase intensive avec RHZE (2 mois) et phase d'entretien RH (4 mois). En revanche, et même si la durée de référence reste de 4 mois pour l'OMS, le traitement d'entretien sera administré pendant 7 à 10 mois pour les localisations neuroméningées et, pour certains experts, osseuses, avec une durée totale de traitement anti-TB de 9 à 12 mois. Si les prélèvements respiratoires restent positifs à la fin du 2e mois, la phase intensive sera poursuivie pendant au moins 1 mois supplémentaire pour certains experts [15], tandis que d'autres recommandent de passer quand même au traitement d'entretien, mais de le prolonger de 3 mois supplémentaires (soit une durée totale de 9 mois) chez ces patients ayant gardé une culture positive à 2 mois [16]. En cas de retraitement, la prescription de la streptomycine n'est plus recommandée et les tests de résistances doivent être réalisés systématiquement afin d'éliminer une TB-MDR [17].

L'efficacité du traitement dépend du niveau d'observance. C'est pourquoi plusieurs interventions sont proposées pour la renforcer, au moins durant les 2 mois de la phase intensive : traitement directement observé (TDO), à la délivrance, dans la communauté ou à domicile, ou traitement observé par vidéo (VOT). La corticothérapie est indiquée en cas de TB neuro-méningée pendant 6 à 8 semaines (1 mg/kg/j de prednisone pendant 3 semaines, puis décroissance progressive jusqu'à l'arrêt en 4 semaines) [15]. La surveillance clinique et biologique (transaminases) évaluera la tolérance et recherchera la survenue d'effets indésirables (*tableau 3*). La régression de la fièvre, le retour de l'appétit, le gain pondéral et l'amendement des signes spécifiques d'organe attestent d'une évolution favorable sous traitement. Chez les PVVIH, plusieurs études ont montré que la mortalité était plus élevée durant les premiers mois de traitement, en rapport avec la TB, les effets indésirables graves, la survenue d'autres infections opportunistes ou l'IRIS.

Tableau 3 Traitement des tuberculoses multi-sensibles

Molécules	Posologie	Effets secondaires
Isoniazide (H)	4 à 5 mg/kg/j pendant 6 mois	Hépatite, neuropathies périphériques, troubles psychiques ou psychiatriques, convulsions
Rifampicine (R)*	10 mg/kg/j pendant 6 mois	Troubles digestifs, allergie, hépatite
Éthambutol (E)	20 mg/kg/j pendant 2 mois**	Névrite optique rétro-bulbaire (NORB)
Pyrazinamide (Z)	30 mg/kg/j pendant 2 mois	Hépatite, hyperuricémie, arthralgies

** Coloration orangée des liquides biologiques, nombreuses interactions médicamenteuses.*
*** L'éthambutol peut être interrompu dès qu'on a la confirmation que la souche est multi-sensible.*

Traitement de la tuberculose multirésistante (TB-MDR)

La TB-MDR, définie par une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide, prend le nom de TB-XDR (ultrarésistante) lorsqu'il s'y associe une résistance à toutes les fluoroquinolones et à au moins un des trois anti-TB injectables de deuxième ligne (amikacine, capréomycine, kanamycine). Pour les cas de TB-MDR/XDR, le traitement doit être programmé selon des avis d'experts, compte tenu de sa complexité et de sa durée (classiquement > 18 mois). Selon les recommandations OMS 2019, il inclut dans la phase intensive les trois molécules du Groupe A (lévofloxacine/moxifloxacine, bédaquiline, linézolide) et au moins une du Groupe B (clofazimine, cyclosérine/térizidone) [17]. Après l'arrêt de la bédaquiline (6 mois) il faudra continuer au moins trois de ces molécules.

Les médicaments du Groupe C (éthambutol, délamanide, pyrazinamide, imipenème ou méropénème + acide clavulanique, amikacine ou streptomycine, éthionamide/prothionamide, PAS) sont utilisés lorsqu'on n'obtient pas quatre molécules probablement actives au sein des groupes A et B. Plusieurs études observationnelles ont suggéré l'efficacité des schémas courts de 9 à 12 mois pour des TB-MDR sélectionnées, qui a été confirmée par une étude randomisée (essai STREAM), avec une évolution favorable dans 87,9 % des cas avec un schéma comportant 4 mois de kanamycine, gatifloxacine, clofazimine, prothionamide, pyrazinamide, éthambutol et isoniazide fortes doses (10 mg/kg/j), puis 5 mois de gatifloxacine, clofazimine, pyrazinamide et éthambutol [18]. Les résultats étaient aussi satisfaisants chez les PVVIH. L'OMS recommande ces schémas courts chez les nouveaux cas de TB/MDR en l'absence de résistance aux fluoroquinolones et aux anti-TB injectables. Ce schéma court ne s'applique pas en cas de TB disséminée ou neuroméningée et, chez les PVVIH, en cas de localisation extra-pulmonaire.

Traitement antirétroviral

La survie des patients co-infectés TB-VIH est augmentée de 44 % à 71 % lorsque le traitement ARV est introduit avant ou pendant le traitement anti-TB [19]. Les essais cliniques SAPIT, ACTG 5221, TIME et CAMELIA ont démontré l'intérêt de l'initiation précoce des ARV sur la survie, particulièrement chez les patients très immunodéprimés (CD4 < 50/mm^3). Les ARV doivent être débutés dans les 8 semaines qui suivent l'initiation du traitement anti-TB pour tous les PVVIH, et dans les 2 semaines en cas de CD4 < 50/mm^3 [19]. Cependant, en cas de TB neuroméningée, les ARV ne doivent être débutés qu'après 2 mois de traitement anti-TB, quel que soit le taux de CD4, car un début plus précoce entraîne un sur-risque d'IRIS et d'effets secondaires graves, sans bénéfice sur la survie [20]. L'IRIS correspond à l'apparition de signes inflammatoires après l'introduction des ARV chez un PVVIH, habituellement fortement immunodéprimé. Il peut s'agir de l'aggravation d'une TB préalablement traitée (IRIS paradoxal) ou de l'apparition des signes de TB après l'instauration des ARV, dénommée *unmasking IRIS*. Dans les deux cas, c'est la restauration des défenses immunitaires qui provoque les signes. La TB est la première infection opportuniste associée à l'IRIS, compliquant 50 % des TB chez les PVVIH fortement immunodéprimés [4]. Les facteurs prédictifs d'IRIS sont l'instauration précoce du traitement ARV, les CD4 < 100/mm^3, la charge virale élevée à l'initiation du traitement ARV, la présence d'une TB extra-pulmonaire ou disséminée, la baisse rapide de la charge virale et une augmentation importante et rapide des CD4 sous ARV. La survenue d'un IRIS n'est pas une indication d'arrêt des ARV [4]. Le traitement de l'IRIS est purement symptomatique, avec parfois l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une corticothérapie de courte durée à base de prednisone (1-2 mg/kg/j) pendant 1 à 2 semaines est indiquée dans les formes graves avec atteinte neurologique. Un essai randomisé a démontré que l'administration de prednisone pendant 4 semaines (40 mg/j pendant 14 jours, puis 20 mg/j pendant 14 jours) avait un effet préventif en réduisant le risque d'IRIS de 30 % en cas de TB-maladie chez les PVVIH avec des CD4 < 100/mm^3 [21].

Interactions médicamenteuses

L'initiation du traitement ARV dès la phase intensive du traitement anti-TB réduit le risque de décès, mais expose au risque d'interactions médicamenteuses, d'effets indésirables et d'inobservance. La rifampicine, composant majeur du traitement anti-TB, est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450, qui diminue la biodisponibilité

de nombreux ARV, à l'exception des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les traitements ARV validés en association à la rifampicine reposent sur deux INTI, avec comme partenaire l'éfavirenz à la posologie usuelle de 600 mg/j, le raltégravir à double dose (800 mg × 2/j), le dolutégravir à double dose (50 mg × 2/j), ou le lopinavir/ritonavir à double dose (800 mg/200 mg ou 400 mg/400 mg × 2/j) [14-16]. La rifabutine, seule alternative de la rifampicine pour le traitement des TB multi-sensibles, est un inducteur enzymatique moins puissant que la rifampicine. Elle peut donc être utilisée en association à un plus grand choix d'ARV, mais elle est indisponible dans la plupart des pays du Sud.

Prévention

Plusieurs interventions ont une importance majeure dans le contrôle de l'épidémiologie de la TB, qui est un objectif prioritaire de l'OMS [6,22]. S'agissant d'une maladie curable, dont le réservoir est quasi-exclusivement humain, l'interruption de la transmission inter-humaine [23] pourrait permettre en théorie son éradication.

> Les actions prioritaires sont : 1) diagnostic et traitement précoce des cas de TB-maladie ; 2) limitation des risques de transmission dans les structures sanitaires, en prenant en compte le risque de transmission de la TB dans la conception des locaux et l'organisation des trajectoires de soins : aération des chambres d'hospitalisation et des locaux de consultation, privilégier les espaces d'attente en plein air dans les pays de forte prévalence, etc. ; 3) éducation et sensibilisation de la population sur la TB pour encourager le recours précoce aux soins.

Les mesures d'isolement respiratoire avec port de masques ne sont pas appliquées dans la plupart des pays de forte prévalence. La contagiosité des TB multi-sensibles diminuant très vite à l'instauration des traitements (baisse de l'inoculum > 95 % en 48 h), la transmission de la TB multi-sensible est très majoritairement liée aux cas non diagnostiqués, ce qui laisse penser que l'absence d'isolement des patients ne fait pas courir de risque majeur à l'entourage, du moment que le traitement est débuté rapidement et bien pris. Cependant, cette réduction majeure de la contagiosité sous traitement ne s'applique pas aux TB-MDR ou XDR, pour lesquelles la transmission nosocomiale ou en milieu carcéral joue un rôle majeur. La mise en place de mesures d'isolement respiratoire strict pour les TB-MDR ou XDR tant qu'elles restent bacillifères est indispensable si on veut contrôler ce fléau.
Compte tenu des liens étroits et bidirectionnels entre la TB et l'infection VIH, les activités de lutte doivent être coordonnées. Ainsi, l'initiation précoce des ARV et la mise en place d'interventions qui en garantissent l'efficacité (accès aux ARV simple, gratuit, de proximité, accompagné d'une surveillance adaptée avec soutien de l'observance) ont un impact majeur sur la réduction de l'incidence de la TB-maladie chez les PVVIH, en prévenant l'effondrement des défenses immunitaires, principal déterminant du risque de TB-maladie chez les PVVIH. Enfin, le traitement des ITL réduit de 33 % le risque de développer une TB-maladie chez les PVVIH, la réduction du risque culminant à 64 % en cas d'IDR tuberculine positive [22]. Le dépistage de l'ITL est en théorie indiqué chez tous les PVVIH, comme chez les contacts d'une TB-maladie respiratoire, ou avant une immunodépression importante (greffe d'organes, anti-TNF). La prescription d'isoniazide pendant 9 mois est le traitement de première intention, avec comme alternative la combinaison isoniazide + rifampicine pendant 3 mois (plus rare chez les PVVIH à cause

des interactions de la rifampicine). Cependant, le traitement des ITL n'est pas réalisé chez les PVVIH dans de nombreux centres, cette intervention n'étant pas considérée comme prioritaire au regard des autres interventions lors de la découverte du VIH (initiation précoce des ARV et du cotrimoxazole, soutien psycho-social, etc.). Par ailleurs, dans les pays à ressources limitées, le frein à l'application des prophylaxies par INH est lié aux difficultés d'élimination d'une TB-maladie sur ce terrain.

Mycobactérioses non tuberculeuses (MNT)

Les infections à MNT de présentation particulière chez les PVVIH sont limitées aux mycobactéries du complexe *avium* (MAC), qui regroupe *M. avium* et *M. intracellulare*. L'infection à MAC était une complication tardive, assez fréquente de l'infection VIH en Europe et en Amérique du Nord avant l'avènement des ARV, survenant chez des patients ayant déjà présenté plusieurs infections opportunistes majeures, avec des CD4 < 50/mm^3. Le diagnostic d'infection à MAC a toujours été beaucoup plus rare dans les pays à ressources limitées, ce qui était attribué à la fois aux difficultés diagnostiques (nécessité de systèmes d'hémocultures performants avec milieux de culture appropriés) et à la mortalité élevée des autres infections opportunistes majeures, beaucoup plus souvent inaugurales, peu de patients survivant suffisamment longtemps en dessous de 100 CD4/mm^3 pour avoir le temps de développer une infection disséminée à MAC.

Épidémiologie

Les MAC sont largement présentes dans l'environnement, notamment dans l'eau et certains aliments. En l'absence d'argument pour une transmission inter-humaine, l'isolement des patients atteints de MAC disséminée n'est pas recommandé. L'incidence annuelle des infections à MAC chez les PVVIH non traités par ARV augmente de façon linéaire avec la baisse des CD4 en dessous de 100/mm^3, estimée à 5 % entre 100 et 75, 10-15 % entre 75 et 50, 15-20 % entre 50 et 25, et 24-40 % lorsque les CD4 sont < 25/mm^3.

Diagnostic

Une infection disséminée à MAC doit être évoquée chez des PVVIH avec des CD4 < 100/mm^3, devant une dégradation progressive de l'état général, de début insidieux, associée à un fébricule, des sueurs et une diarrhée. L'examen clinique retrouve aussi en règle une hépato-splénomégalie et des polyadénopathies. Une cholestase, une pancytopénie et une hypoalbuminémie sont les principales anomalies biologiques. Le diagnostic est confirmé par la positivité des hémocultures (nécessité de cultures prolongées, plus sensibles avec certains milieux spéciaux de type Isolator®, Myco-F lytic®, Bact/Alert®), de la myéloculture et de la biopsie ganglionnaire.

Traitement curatif

Il repose sur l'association de clarithromycine (1 g/j) et d'éthambutol (15 mg/kg/j). La rifabutine protège de l'émergence de résistances et améliorait la survie avant l'ère des ARV, mais elle expose à des interactions médicamenteuses (certes moindres qu'avec la rifampicine) et à des effets indésirables. En cas de résistance aux macrolides, on recommande une quadrithérapie par rifabutine, éthambutol, amikacine et moxifloxacine.

Prévention

Chez les PVVIH, la principale prévention des infections à MAC repose sur l'instauration des ARV avant l'immunodépression profonde. Une antibioprophylaxie hebdomadaire par azithromycine était recommandée avant l'ère des ARV chez les PVVIH avec des CD4 < 100/mm^3, mais l'efficacité majeure des ARV sur la prévention des infections à MAC a conduit à abandonner cette antibioprophylaxie pour privilégier l'instauration des ARV et la mise en place des conditions qui vont assurer son efficacité.

Conclusion

La TB est la première infection opportuniste diagnostiquée chez les PVVIH. Elle peut survenir à tous les stades de l'infection à VIH. Les aspects cliniques, radiologiques et bactériologiques dépendent du degré d'immunodépression. À un stade avancé de l'infection à VIH, on note une augmentation des formes extra-pulmonaires et des aspects radiologiques atypiques, associés à une moindre rentabilité des tests diagnostiques classiques. Le traitement antituberculeux est identique à celui des sujets séronégatifs : 2 mois de RHZE et 4 mois de RH. Le traitement ARV doit être instauré précocement, dans un délai de 2 à 8 semaines après le début du traitement anti-TB, malgré les risques d'interactions médicamenteuses, de toxicité cumulée et d'IRIS.
Les MNT sont caractérisées par leur difficulté à être diagnostiquées, notamment dans les pays à ressources limitées. Elles surviennent chez les patients fortement immunodéprimés (CD4 < 100/mm^3) et doivent être évoquées devant une fièvre au long cours, une altération de l'état général, une diarrhée chronique, souvent associées à une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. La prévention des MNT repose sur l'instauration précoce du traitement antirétroviral.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Jacobson KR. Tuberculosis. *Ann Intern Med* 2017;166:Itc17-itc32.

[2] De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, *et al*. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 1992;268:1581-7.

[3] Mohammed H, Assefa N, Mengistie B. Prevalence of extrapulmonary tuberculosis among people living with HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: A systemic review and meta-analysis. *HIV AIDS (Auckl)* 2018;10:225-37.

[4] Walker NF, Stek C, Wasserman S, *et al*. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:512-21.

[5] WHO. Global tuberculosis report 2018. [Internet] https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

[6] Floyd K, Glaziou P, Zumla A, *et al*. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: An overview in year 3 of the End TB era. *Lancet Respir Med* 2018;6:299-314.

[7] Khan PY, Yates TA, Osman M, *et al.* Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis* 2019;19:e77-e88.

[8] Glynn JR, Murray J, Bester A, *et al*. High rates of recurrence in HIV-infected and HIV-uninfected patients with tuberculosis. *J Infect Dis* 2010;201:704-11.

[9] Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016;387:1211-26.

[10] Getahun H, Gunneberg C, Granich R, *et al.* HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S201-7.

[11] Zumla A, Raviglione M, Hafner R, *et al*. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368:745-55.

[12] Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, *et al.* Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd009593.

[14] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Chapter 5: Managing common infections and comorbidities. 2018. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/chapter5.pdf?ua=1

[15] 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. 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[16] EACS - European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Version 9.1, October 2018. [Internet] http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

[17] WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1

[18] Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, *et al.* STREAM Study Collaborators. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1201-13.

[19] Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, *et al.* Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:32-9.

[20] Torok ME, Yen NT, Chau TT, *et al.* Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374-83.

[21] Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, *et al.* Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018;379:1915-25.

[22] Reid MJA, Arinaminpathy N, Bloom A, *et al.* Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet* 2019;393:1331-84.

[23] Churchyard G, Kim P, Shah NS, *et al*. What we know about tuberculosis transmission: An overview. *J Infect Dis* 2017;216:S629-s635.

Maladie de Kaposi

Gentiane Monsel, Valérie Pourcher

La maladie de Kaposi (MK) est une prolifération tumorale viro-induite, à point de départ vasculaire avec un tropisme cutané, muqueux et viscéral d'évolution très variable [1]. Sans être vraiment un cancer au sens histopathologique, la MK se comporte comme une tumeur maligne. Avant l'ère des traitements antirétroviraux (ARV) efficaces, la MK représentait la plus fréquente des tumeurs, pouvant toucher jusqu'à 50 % des patients au stade sida, principalement les patients homo/bisexuels [1]. De façon concomitante, l'isolement de l'agent étiologique de la MK, l'herpès virus humain 8 (HHV-8), a permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la MK et les modes de transmission du virus [2].

Épidémiologie de la maladie de Kaposi

À partir de 1996 dans les pays occidentaux, l'utilisation des trithérapies s'est accompagnée d'une diminution de 50 à 80 % de la prévalence de la MK. Dans la plupart des cas de MK, une stabilisation ou une rémission complète sont possibles grâce à la reconstitution immunitaire sous antirétroviraux (cART). Cependant, le risque de développer une MK reste significativement plus élevé chez les patients infectés par le VIH, même bien contrôlés sous cART, par rapport à la population générale : 60 à 80 fois plus élevé chez les patients présentant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm^3 ou une charge virale plasmatique VIH inférieure à 500 copies/mL aux États-Unis et 35 fois plus élevé en France [3,4]. Une étude réalisée en 2017 sur plus de 200 000 personnes vivant avec le VIH (PVVIH) montre des prévalences de l'ordre de 200 à 250/100 000 personnes-années dans toutes les régions du monde, avec un risque 6 fois plus élevé chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) [5]. L'incidence de la MK est élevée en Afrique subsaharienne du fait d'une prévalence élevée concomitante des infections VIH et HHV-8, et elle constitue souvent la plus fréquente des tumeurs chez les hommes [6]. 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. Parmi les facteurs associés à la persistance de ce risque, on note le rôle de l'inflammation chronique, du vieillissement de la population et de l'immunosénescence prématurée des PVVIH, elle-même associée au degré d'activation immunitaire [7].

Le virus HHV-8

Transmission

Dans la population générale, suivant un gradient nord-sud, la séroprévalence HHV-8 varie de 0 à 2 % parmi les donneurs de sang américains, français ou italiens, mais atteint 51 % chez les patients ougandais hospitalisés non infectés par le VIH [8,9]. Aux États-Unis, dans des centres de prise en charge des infections sexuellement transmissibles (IST), la séroprévalence HHV-8 est de 8 % pour l'ensemble des consultants et de

13 % pour les HSH [8]. Parmi les PVVIH indemnes de MK, la séroprévalence est estimée respectivement à 0 % (hétérosexuels), 5 % (transfusés) et 35 % (HSH) aux États-Unis [8]. Chez les HSH, la séroprévalence peut augmenter jusqu'à 65 %, en lien avec le nombre de partenaires sexuels [10]. Les antécédents d'IST sont des facteurs de risque d'infection HHV-8, avec un risque relatif de 3,8 [2,7-5,4] pour la gonococcie, de 2,5 [2,1-3,1] pour la syphilis et de 1,6 [1,2-2] pour les urétrites non gonococciques [10]. Parmi les PVVIH atteints de MK, la séroprévalence est de l'ordre de 80 % [9]. La probabilité de survenue de la MK chez les patients co-infectés par le VIH et le HHV-8 a été estimée à 49 % [41-58 %] à 10 ans [10].
Dans les pays occidentaux, la transmission du HHV-8 est liée aux pratiques sexuelles comme les relations oro-anales ou les pénétrations anales réceptives [10]. Le virus HHV-8 a surtout été retrouvé dans la salive et, accessoirement, dans les sécrétions séminales des patients infectés. En Afrique subsaharienne, la transmission se fait dans l'enfance par voie salivaire, maternofœtale au cours de l'accouchement ou par voie transplacentaire.

Virologie et physiopathologie

Identifié en 1994 par Chang et Moore [2], HHV-8 appartient à la famille des herpès virus humains, sous-famille des γ-herpesviridae. Il s'agit d'un virus à ADN double brin infectant les cellules B, les monocytes et les cellules endothéliales [11,12]. Comme d'autres virus de la famille des herpès, HHV-8 alterne entre une phase lytique, témoin d'une réplication virale active avec expression de nombreux gènes viraux, et une phase de latence où l'expression des gènes est réduite, avec un virus sous forme épisomale. La réplication lytique implique l'expression de tous les gènes, la production et la libération de virions et la mort des cellules infectées. Le passage à la réplication lytique est médié par l'activateur de réplication et de transcription, codé par ORF50. Différents signaux physiologiques peuvent l'activer tels que l'hypoxie, le stress oxydatif et certaines cytokines.
Les différentes formes cliniques témoins de l'infection par HHV-8 (MK, forme multicentrique de la maladie de Castleman, lymphome des séreuses et KICS (*Kaposi Sarcoma herpes virus inflammatory cytokine syndrome*) [13]) dépendent du degré de réplication lytique : faible dans la MK, élevé dans la maladie de Castleman et intermédiaire au cours du lymphome des séreuses [14]. HHV- 8 code pour des gènes qui peuvent déjouer les défenses immunitaires innées, telles que l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire, déjouer les défenses antivirales et favoriser la prolifération des cellules infectées [11,12]. Certains gènes du virus HHV-8 miment des gènes humains dotés de propriétés angiogéniques et pro-inflammatoires. Bien que la pression de sélection exercée sur ces gènes vise à favoriser la survie de l'HHV-8, ils peuvent également conduire au développement de tumeurs et de maladies prolifératives liées à ce virus.
Quelques gènes codés par HHV-8 méritent une mention spécifique. L'interleukine-6 virale (vIL-6) active la voie JAK/STAT, conduisant à une expression accrue du VEGF et à une angiogenèse. La vIL-6 favorise également la prolifération cellulaire et contribue au développement de la maladie de Castleman et du KICS [13]. La protéine LANA inhibe la p53 en diminuant l'apoptose des cellules infectées par HHV-8. Plusieurs gènes lytiques de l'HHV8 jouent un rôle important dans la pathogenèse tumorale. Dans la MK et le lymphome des séreuses, seul un faible pourcentage de cellules infectées expriment des gènes lytiques. Dans la maladie de Castleman, ce sont les plasmablastes infectés par HHV-8 qui expriment vIL-6 et d'autres gènes lytiques. On ignore pourquoi différentes

maladies se développent chez différents patients infectés par HHV-8. Une hypothèse est que les différences de microARN codé par HHV-8 puissent contribuer à différentes manifestations de la maladie [12].

Si l'infection par HHV-8 est nécessaire pour le développement d'une MK, elle n'est pas suffisante [11,12,14]. L'immunosuppression est un facteur favorisant le développement de la MK (infection VIH, médicaments immunosuppresseurs au cours de transplantation d'organes). Chez les PVVIH, la restauration immunitaire liée au contrôle de la charge virale est le principal facteur associé à la diminution de la taille des lésions sous cART. Des cas d'exacerbation de la MK ont été décrits après mise sous cART liée à un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [15].

Le VIH favorise par lui-même la MK. La protéine MIP-1 du HHV-8 est identique à celle intervenant dans l'infection par le VIH, où MIP-1 est capable d'inhiber la réplication des souches de VIH-1 faisant intervenir le récepteur CCR5. Le gène Tat du VIH produit des protéines stimulant la prolifération des cellules fusiformes et inhibe l'apoptose, probablement *via* l'IFN-γ ou *via* l'activation du gène codant pour l'IL-6. Par ailleurs, *Tat* a un effet angiogénique direct *via* l'interaction avec des récepteurs comme celui du VEGF.

Ainsi, la restauration immunitaire sous cART contribue à la latence de HHV-8 et une réplication VIH non contrôlée contribue à la progression de la MK et à l'expression de la protéine Tat, qui, elle-même, régule la croissance de HHV-8. De ce fait, le VIH semble accélérer l'évolution clinique de la MK, entre autres *via* les interactions de HHV-8 avec les corécepteurs du VIH. Chez les patients avec une MK contrôlée, la virémie HHV-8 est indétectable et associée à des réponses immunitaires T CD8 spécifiques de HHV-8, avec production d'interféron-γ et de TNF-α.

Aspects cliniques

L'atteinte cutanée est la principale localisation de la MK [7,12]. La lésion élémentaire est habituellement une macule qui évolue vers une papule, un nodule, une plaque, voire une tumeur. Les lésions sont bien limitées, angiomateuses, érythémateuses puis violines, apparaissant hyperpigmentées par rapport à la peau adjacente, indolores, non prurigineuses, de nombre et taille variables, disposées sur le tronc en « arbre de Noël » ou limitées à une extrémité de membre (*figures 1 et 2*) [16]. Les lésions angiomateuses peuvent aussi s'entourer d'un halo verdâtre ecchymotique lors des périodes de croissance de la lésion. Il peut s'y associer, en particulier au niveau des membres inférieurs, un œdème lymphatique qui apparaît habituellement après plusieurs mois d'évolution, réalisant d'abord un lymphœdème puis l'éléphantiasis kaposien. Les formes potentiellement sévères sont celles touchant le visage, les extrémités proximales et distales des membres (surtout inférieurs) et les formes avec lymphœdème. L'évolution peut être très lente ou rapidement progressive.

Les atteintes muqueuses sont plus rares, sauf pour la muqueuse buccale (*figure 3*). Il s'agit de lésions angiomateuses des muqueuses oculaires, buccales ou génitales.

Les atteintes viscérales – survenant habituellement à un stade évolué de l'immunodépression – font la gravité de la MK. Les plus fréquentes sont digestives, en général asymptomatiques, ne justifiant pas d'être recherchées systématiquement devant une localisation cutanée. Des cas d'entéropathie exsudative ont été décrits.

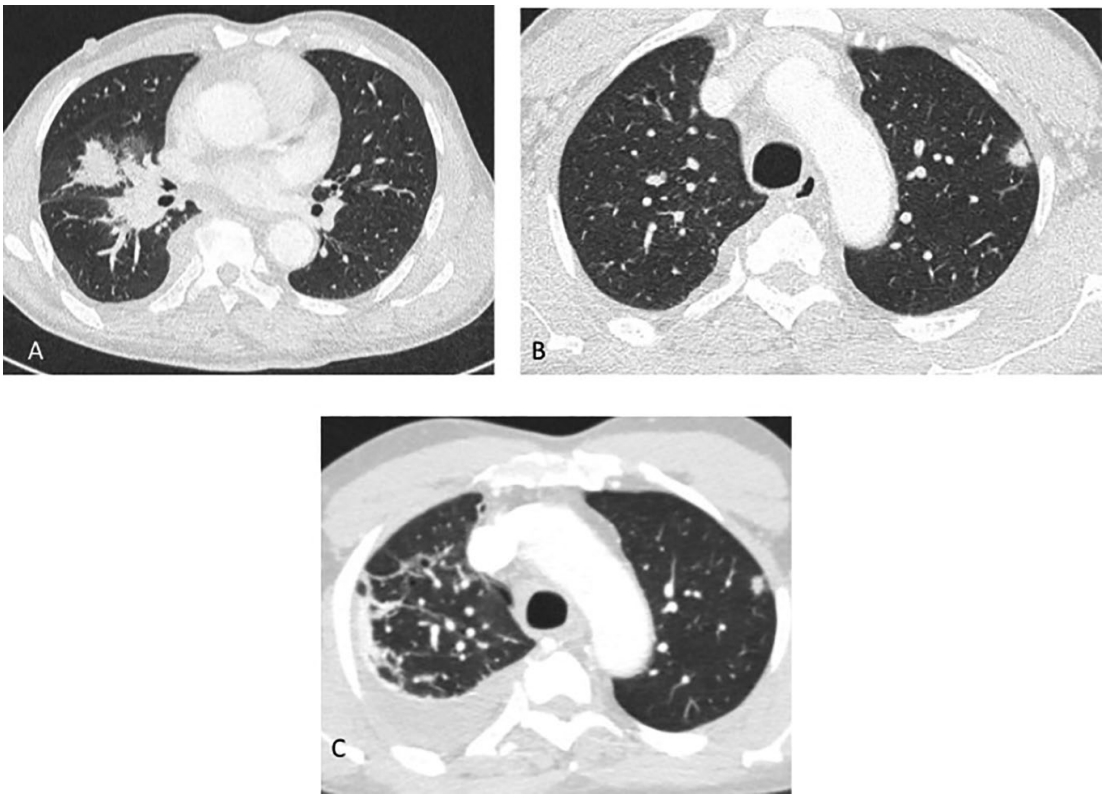
Figure 1 Plaque de Kaposi infiltrée pigmentée avec bordure violine de la racine de la cuisse

Figure 2 Macules violines disposées en « arbre de Noël » dans le dos

Figure 3 Nodule angiomateux kaposien du palais

Les localisations pleuropulmonaires (cf. *chapitre « Atteintes pulmonaires »*) sont plus graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles coexistent avec une atteinte cutanéomuqueuse dans plus de 95 % des cas. La symptomatologie clinique est pauvre et non spécifique : toux, dyspnée, crachats hémoptoïques, fièvre prolongée. La radiographie thoracique standard montre tardivement des nodules parenchymateux, flous, mal limités, disposés symétriquement dans les deux parenchymes, un flou périhilaire avec effacement des contours vasculaires et bronchiques et un épanchement pleural. La tomodensitométrie thoracique est plus sensible (*figure 4*), avec la mise en évidence de macro et micronodules préférentiellement dans les parties externes et sous-pleurales, avec des bras spiculés ou des contours flous et irréguliers, centrés par les vaisseaux pulmonaires ou les petites bronches (siège péribronchique). On note des épaississements péribronchovasculaires, prédominant dans la partie proximale, périhilaire réalisant un épaississement circonférentiel. D'autres aspects associés sont possibles : images linéaires, septales ou non, images en verre dépoli, condensations pulmonaires, adénopathies médiastinales ou hilaires, épanchement pleural. La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des lésions endobronchiques angiomateuses caractéristiques pour un examinateur expérimenté. Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) est évocateur quand il montre une augmentation des sidérophages. La ponction pleurale peut montrer un épanchement sérohémorragique. La mesure de la charge virale HHV-8 dans la plèvre ou le LBA peut aider au diagnostic.

Figure 4 Tomodensitométrie thoracique : macro et micronodules dans les parties externes et sous-pleurales (4A, 4B, 4C), épaississements péribronchovasculaires (4A), épanchement pleural (4C)



Tous les autres viscères, les muscles, les os et les ganglions lymphatiques peuvent être atteints mais ces localisations sont rares. Seul le système nerveux semble épargné.

Diagnostic

Le diagnostic de MK cutanée est clinique, avec un examen de la peau et des muqueuses indispensable chez tout PVVIH. Le diagnostic de certitude est histologique, avec la mise en évidence d'une double prolifération vasculaire et endothéliale de cellules fusiformes appelées *spindle cells* siégeant dans le derme superficiel et moyen. Les techniques d'amplification génomique (PCR) retrouvent des séquences d'HHV-8 dans pratiquement 100 % des lésions de MK. La mesure de la charge virale HHV-8 dans le sang périphérique n'a pas d'intérêt à visée diagnostique, mais peut être utile pour juger de l'évolution des lésions sous traitement.

Évolution, pronostic

La classification la plus utilisée date de l'ère pré-trithérapies (*tableau 1*) [17]. Tous les intermédiaires évolutifs de la MK peuvent s'observer. La survie des patients est meilleure dans les groupes T0S0, T1S0 et T0S1 que dans le groupe T1S1, et ce indépendamment du taux de CD4. Le contrôle de la charge virale VIH joue un rôle fondamental dans le contrôle de la MK [17-21]. Le pronostic de la MK au cours de l'infection VIH varie en

fonction de sa localisation, du taux de CD4, de la réponse immunovirologique sous cART et sous chimiothérapie (quand elle est indiquée).

Tableau 1 Classification « TIS » de la maladie de Kaposi (d'après [17])

	Meilleur pronostic : 0 (si tous les critères présents)	Mauvais pronostic : 1 (si au moins un critère présent)
Tumeur (T)	Limitée à la peau et/ou ganglions et/ou lésions planes du palais	– Associée à œdème, ulcération – Lésions buccales (non planes), gastro-intestinales – Autres localisations viscérales
Immunité (I)	Lymphocytes T CD4+ > 200/mm^3	Lymphocytes T CD4+ < 200/mm^3
Maladie systémique (S)	– Pas d'antécédent d'infection opportuniste – Pas d'antécédent de muguet – Pas de symptômes « B »* – Index de Karnowsky > 70	– Antécédent d'infection opportuniste – Antécédent de muguet – Présence de symptômes « B »* – Index de Karnowsky < 70 – Autres : atteinte neurologique, lymphome

** « B » : fièvre inexpliquée, sueurs nocturnes, amaigrissement involontaire > 10 %, diarrhée > 2 semaines.*

Prise en charge thérapeutique

Moyens thérapeutiques

Ils comprennent des traitements locaux et généraux [11,12,14,22]. La prise en charge thérapeutique d'une MK relève d'une approche individualisée prenant en compte le degré d'extension de la maladie, certains critères prédictifs de l'évolution de MK et les comorbidités éventuellement associées. Un algorithme de prise en charge a été proposé dans les dernières recommandations françaises. Chez ces patients, les modalités devront être définies en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et, idéalement, dans le cadre du Réseau national CANCERVIH.

Le traitement cART

Il constitue le traitement de fond de la MK et doit être initié chez tout patient naïf ou être optimisé en cas d'échec virologique. Longtemps suggéré sur des données *in vitro*, l'effet antiangiogénique des inhibiteurs de protéase de première génération n'a jamais été confirmé ni en prévention ni en traitement d'une MK. La réponse au traitement cART peut être longue à survenir (3 à 6 mois). Une progression précoce, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut survenir dans les mois qui suivent l'instauration des cART, potentiellement grave dans les formes viscérales, nécessitant une surveillance rapprochée dans les 3 premiers mois.

La chimiothérapie

Les anthracyclines liposomales et les taxanes sont les chimiothérapies de référence en monothérapie en l'absence de réponse ou progression après instauration ou optimisation d'un traitement cART, voire d'emblée en cas de critères de gravité.

Une anthracycine liposomale (doxorubicine 20 mg/m^2 toutes les 2-3 semaines ou daunorubicine 40 mg/m^2 toutes les 2 semaines) est préconisée en première intention. Même en l'absence de cardiotoxicité démontrée, il reste recommandé de mesurer la fraction d'éjection ventriculaire (qui doit être supérieure à 45 %) avant la première cure et de la contrôler au bout de 6 cures. En cas d'échec des anthracyclines liposomales, le paclitaxel à la dose de 100 mg/m^2 tous les 15 jours peut être proposé. Les taux de réponse observés sont de 60-70 %. Les taxanes agissant *via* le cytochrome P450, il est indispensable de veiller aux interactions médicamenteuses, en particulier avec les cART et, de ce fait, ces interactions sont à prendre en compte. Une méta-analyse récente portant sur 792 PVVIH atteints de formes sévères de MK a confirmé l'efficacité équivalente du paclitaxel, de la doxorubicine ou de la daunorubicine liposomale associée au traitement ARV, avec une réduction significative de la progression de la MK [23]. La bléomycine garde une place dans l'arsenal thérapeutique actuel, compte tenu d'un bon rapport bénéfice/risque. Sa toxicité pulmonaire requiert une exploration fonctionnelle respiratoire avec mesure de la DLCO avant la première cure, contrôlée dès que la dose cumulée atteint 200 mg.

Les traitements locaux

Ils comprennent l'excision chirurgicale d'une lésion unique, la radiothérapie d'intensité modérée, la cryothérapie, le laser, l'application locale de l'alitrétinoïne en gel topique et l'injection *in situ* de chimiothérapie cytotoxique (bléomycine, vinblastine). Leur intérêt est esthétique. Ils sont indiqués dans les formes mineures ou en complément d'autres traitements. La radiothérapie a également des propriétés antalgiques et anti-œdémateuses (quand l'œdème est lié à une compression extrinsèque).

Les immunomodulateurs

L'interféron alpha a été largement utilisé à fortes doses avant les trithérapies. La thalidomide a été proposée en raison de ses propriétés antiangiogéniques, avec des taux de réponse d'environ 40 % mais des effets secondaires importants. Le pomalidomide, évalué en phase II chez 22 patients dont 15 PVVIH, semble prometteur, mais sa place dans le traitement de la MK reste à confirmer [16]. Un essai évaluant le lénalinomide chez 12 patients en échec de chimiothérapie a confirmé l'insuffisance de cette molécule dans cette indication [24].

Les thérapies ciblées

Le bevacizumab, la rapamycine, l'imatinib, l'IL-12 et les anti-PD1 sont en cours d'étude, mais peuvent se discuter au cas par cas.

Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques dépendent de trois facteurs : forme clinique et évolutive de la MK et profondeur du déficit immunitaire. Dans les formes cutanées limitées ou viscérales modérées, chez les patients dont la MK survient dans un contexte d'infection VIH non contrôlée, le cART doit être la première option.
En dehors des formes cliniques engageant le pronostic fonctionnel ou vital et nécessitant un traitement urgent, les indications thérapeutiques doivent être rediscutées chez les patients naïfs après 3 à 6 mois d'indétectabilité de la charge virale sous cART.

Chez les patients sous cART, un échappement thérapeutique doit conduire à un changement de traitement et la situation doit être revue au bout de 3 et 6 mois de contrôle virologique. Pour les formes cutanéomuqueuses avec signes de gravité et/ou localisation viscérale, une association cART et chimiothérapie dans les formes diffuses ou traitement local dans les formes paucilésionnelles sera nécessaire.
L'association de la chimiothérapie avec un cART doit être proposée chez des patients présentant des atteintes systémiques graves de la MK, ou menaçant le pronostic. La rémission clinique est durable quand elle est associée à une reconstitution immunitaire de qualité, y compris dans les formes disséminées avec atteinte multiviscérale.
En cas de situations complexes comme une MK chez des patients virologiquement contrôlés ou en progression, il existe en France une RCP nationale ONCOVIH (www.cancervih.org).

Conclusion

La MK reste une des tumeurs les plus fréquentes en France chez les PVVIH, principalement HSH, et est décrite ces dernières années chez des patients contrôlés sur le plan immunologique et virologique. Les associations efficaces d'ARV ont eu un effet bénéfique considérable sur l'incidence de la MK. La prise en charge doit être individualisée et discutée au cas par cas.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2000;342:1027-38.

[2] Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.

[3] Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, *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;57:1638-47.

[4] Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, *et al.* HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2551-9.

[5] AIDS-defining Cancer Project Working Group for Cohere in EuroCoord. Comparison of Kaposi sarcoma risk in human immunodeficiency virus-positive adults across 5 continents: A multiregional multicohort study. *Clin Infect Dis* 2017;65:1316-26.

[6] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.

[7] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018;378:1029-41.

[8] Kedes DH, Operskalski E, Busch M, *et al.* The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): Distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 1996;2:918-24.

[9] Marcelin AG, Dupin N, Bossi P, *et al.* Seroprevalence of human herpesvirus-8 in healthy subjects and patients with AIDS-associated and classical Kaposi's sarcoma in France. *AIDS* 1998;12:539-40.

[10] Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, *et al.* Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998;338:948-54.

[11] Dittmer DP, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus: Immunobiology, oncogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2016;126:3165-75.

[12] Goncalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS* 2017;31:1903-16.

[13] Uldrick TS, Wang V, O'Mahony D, *et al.* An interleukin-6-related systemic inflammatory syndrome in patients co-infected with Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and HIV but without Multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2010;51:350-8.

[14] Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, *et al.* HIV/AIDS: Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis* 2008;47:1209-15.

[15] Connick E, Kane MA, White IE, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma during potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1852-5.

[16] Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, *et al.* Pomalidomide for symptomatic Kaposi's sarcoma in people with and without HIV infection: A phase I/II Study. *J Clin Oncol* 2016;34:4125-31.

[17] 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;7:1201-7.

[18] Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, *et al.* Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. CISIH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodeficience humaine. *AIDS* 2000;14:987-93.

[19] Martinez V, Caumes E, Gambotti L, *et al.* Remission from Kaposi's sarcoma on HAART is associated with suppression of HIV replication and is independent of protease inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2006;94:1000-6.

[20] Bower M, Weir J, Francis N, *et al.* The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2009;23:1701-6.

[21] Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, *et al.* A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:150-7.

[22] Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and treatment of Kaposi sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:529-39.

[23] Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, *et al.* Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD003256.

[24] Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, *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* 2017;33:1-10.

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Anne Bourgarit

Introduction

Le contrôle de l'infection virale par le VIH par les antirétroviraux (ARV) permet la reconstitution immunitaire. Cette reconstitution rapide d'une immunité en partie fonctionnelle participe à la diminution des risques associés à l'immunodépression. Mais, paradoxalement, elle peut être responsable d'une symptomatologie liée à cette restauration : le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Décrit en 1992 au cours d'une infection à mycobactérie atypique chez des patients sous zidovudine (AZT), premier ARV efficace [1], l'IRIS est devenu de description fréquente depuis le contrôle de l'infection sous traitement ARV.

Définition

L'IRIS a été défini en 2008 par l'*International Network for the Study of HIV-associated IRIS* (INSHI) comme la survenue, lors de l'introduction ou d'une modification des ARV, contemporaine d'une augmentation des CD4 et/ou une diminution de la charge virale (– 0,5 $\log_{10}$) et/ou une amélioration de l'état général, de symptômes inflammatoires en rapport avec une affection sous-jacente, sans autre diagnostic (autre infection opportuniste, effets secondaires des traitements, résistance au traitement) et avec une amélioration dans les 12 à 20 semaines. Ces critères ont surtout été utilisés dans le contexte de la recherche.

Différentes formes d'IRIS sont décrites [2] :

- la forme paradoxale, lorsque la pathologie sous-jacente est connue et que le patient est déjà sous un traitement adapté ; il s'agit alors de l'aggravation paradoxale de symptômes au moment de la reconstitution immunitaire ;
- la forme démasquante, où la pathologie sous-jacente n'est pas connue avant la mise sous ARV et est « démasquée » au moment de la reconstitution immunitaire sous une forme clinique plus inflammatoire que la forme classique ;
- la forme auto-immune : apparition ou exacerbation, après la mise sous ARV, de pathologies inflammatoires (sarcoïdose) ou auto-immunes (thyroïdite).

L'IRIS concerne à peu près toutes les pathologies faisant intervenir le système immunitaire au cours de l'infection par le VIH : pathologies infectieuses (virales, bactériennes, parasitaires, fongiques) opportunistes ou pas, tumorales (sarcome de Kaposi, lymphomes), auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Basedow, maladie de Still), granulomateuses (sarcoïdose), allergiques. L'IRIS existe également en dehors de l'infection par le VIH et du traitement ARV, il est alors appelé « syndrome d'aggravation paradoxale ».

Épidémiologie et facteurs favorisants

L'IRIS affecte 13 à 16,1 % des patients commençant un traitement ARV [3], jusqu'à 100 % (85 % au cours des tuberculoses méningées) si l'on cumule l'ensemble des facteurs de risque : immunodépression initiale majeure (CD4 < 100/mm^3), introduction des ARV précocement après le traitement de l'infection opportuniste (moins de 30 jours), étendue de l'infection et localisations à risque [4].

Physiopathologie

La physiopathologie de l'IRIS est complexe et non complètement élucidée. Deux revues récentes résument les grands mécanismes actuellement identifiés [5,6]. Elle fait vraisemblablement intervenir l'ensemble des acteurs de la réponse immunitaire : reconstitution d'une réponse immunitaire spécifique (LTCD4, LTCD8) [7] et efficace au moment du contrôle rétroviral ; dans un contexte pro-inflammatoire sous-jacent très multifactoriel : surexpression ou défaut d'élimination de l'agent cible (défaut d'efficacité de l'immunité innée), terrain génétique pro-inflammatoire (inflammasome, TLR2, LTA4H, métalloprotéases [8]) et défaut des mécanismes de régulation pour contrôler cette réponse inflammatoire physiologique mais exacerbée.

Présentation clinique et diagnostic

L'IRIS associe cliniquement deux aspects. Le premier est une présentation clinique localisée spécifique de la pathologie sous-jacente : adénopathies, cavernes ou tuberculomes au cours de la tuberculose, signes neurologiques au cours de la cryptococcose, rétinite en cas d'infection CMV. Ces manifestations sont parfois atypiques par leur localisation et/ou une présentation suraiguë et inflammatoire (surtout dans les formes démasquantes). Le second est une symptomatologie générale, inflammatoire : fièvre, syndrome inflammatoire biologique, amaigrissement…
L'IRIS survient en moyenne 14 à 30 jours après l'initiation des ARV [3], dans un contexte évocateur de reconstitution immunitaire avec une diminution de la charge virale circulante, précédant l'augmentation des CD4 plasmatiques. Des formes tardives sont toutefois possibles.
Le diagnostic de l'IRIS reste un diagnostic d'élimination, après élimination d'une infection opportuniste méconnue initialement. Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique spécifique permettant de faire le diagnostic d'IRIS. L'amélioration spontanée ou sous anti-inflammatoires permet de retenir le diagnostic.

Prise en charge : prévention et traitement

Seules trois études randomisées ont évalué à ce jour le traitement de l'IRIS, principalement pour l'IRIS associé à la tuberculose.
L'IRIS ayant le plus souvent un pronostic favorable spontanément à plus ou moins court terme, tous les IRIS ne nécessitent pas de traitement. Dans la majorité des cas, la simple surveillance et le maintien des traitements commencés (ARV et traitement spécifique) permettent la résolution des symptômes dans un délai variable. Au cours de

l'IRIS démasquant, la prise en charge de la pathologie sous-jacente par un traitement adapté est nécessaire (traitement antituberculeux…).
Un traitement spécifique de l'IRIS reposant sur le traitement de l'inflammation est nécessaire en cas de manifestations menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (compression, œdème cérébral, aggravation de l'état neurologique). La seule étude randomisée sur le sujet a montré qu'une corticothérapie courte (1,5 mg/kg/j pendant 15 jours puis 0,75 mg/j pendant 15 jours) permettait de réduire la durée d'hospitalisation et des symptômes des IRIS associés à la tuberculose [9]. Dans les formes sévères et prolongées, un traitement plus ciblé par anti-TNF a montré son innocuité et sa grande efficacité [10,11]. L'arrêt des ARV doit rester exceptionnel et ne fait que décaler le problème à leur réintroduction.
La prévention de l'IRIS repose sur le décalage de l'introduction des ARV, quand celui-ci ne compromet pas le pronostic des patients, ou éventuellement sur le choix de molécules antivirales ayant une efficacité plus progressive : l'augmentation du risque d'IRIS sous anti-intégrase, dont l'action ARV est particulièrement rapide, est discutée [12,13] et l'utilisation de cette classe d'ARV est à évaluer en fonction du risque fonctionnel et/ou vital en cas de survenue d'un IRIS.
Chez des patients ayant une tuberculose et à fort risque d'IRIS (CD4 < 100/mm^3, introduction des ARV dans les 30 jours suivant le début de la tuberculose), l'association de corticoïdes 40 mg/j pendant 15 jours, puis 20 mg/j pendant 15 jours, au moment de l'introduction des ARV, diminue le risque d'IRIS (46,7 % *vs* 32,5 % d'IRIS dans le bras avec placebo et prednisone respectivement, RR 0,7 ; IC 95 % : 0,51-0,96), sans effet significatif sur la mortalité [14].
La sévérité des IRIS survenant dans les localisations neuro-méningées (en cas de cryptococcose ou de tuberculose méningée) a mené à l'une des rares exceptions dans les recommandations de mise sous traitement ; dans ces situations, les traitements ARV débutent au minimum 4 semaines après le début du traitement de la maladie opportuniste (cf. *chapitre « Initiation de traitement »*).

Pronostic et évolution

La mortalité des IRIS est globalement faible (4,5 %) [3], mais dépend de la localisation et de l'immunodépression initiale. Chez les patients mis sous ARV à un stade d'immunodépression très avancé (CD4 < 50/mm^3), la mortalité dans les 30 jours suivant le début des ARV reste très élevée malgré l'efficacité des molécules, en particulier dans les pays du Sud où tuberculose et cryptococcose sont très fréquentes et où les moyens d'investigation sont souvent limités.
La morbidité est surtout liée à la prolongation de l'hospitalisation, aux explorations supplémentaires et à la prolongation des traitements anti-infectieux. Toutefois, dans la majorité des cas, l'IRIS s'améliore spontanément, dans un délai variable et non clairement défini, en moyenne supérieur à 4 semaines. Certaines formes peuvent être très prolongées, en particulier les formes ganglionnaires.

Synthèse et perspectives

- L'efficacité du traitement ARV peut se manifester par une symptomatologie inflammatoire, le plus souvent transitoire et peu grave : le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Témoins de l'efficacité du traitement, certaines formes, en particulier neuroméningées, peuvent nécessiter une prise en charge spécifique basée sur le contrôle de l'inflammation.
- Le risque d'IRIS ne doit toutefois pas retarder la mise en place des ARV, en particulier chez les patients sévèrement immunodéprimés, hormis dans les situations où la pathologie opportuniste touche le système nerveux central.
- L'augmentation du risque d'IRIS sous combinaison ARV comprenant une anti-intégrase est en cours d'évaluation.
- Des critères diagnostiques spécifiques ainsi que l'identification formelle des patients à fort risque restent à développer et permettront de proposer des traitements préventifs ciblés.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] French M, Mallal S, Dawkins R. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 1992;6:1293-7.

[2] Meintjes G, Lawn SD, Scano F, *et al.* Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8:516-23.

[3] Müller M, Wandel S, Colebunders R, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:251-61.

[4] 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.

[5] Barber DL, Andrade BB, Sereti I, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: The trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:150-6.

[6] Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, *et al.* The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: Understanding a conundrum. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:10-22.

[7] Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, *et al.* Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS* 2006;20:F1-7.

[8] Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson KA, *et al.* HIV-tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is characterized by Toll-like receptor and inflammasome signalling. *Nat Commun* 2015;6:8451.

[9] Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24:2381-90.

[10] Wallis RS, Van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1429-32.

[11] Richaud C, Ghosn J, Amazzough K, *et al.* Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody for steroid-dependent TB-IRIS in AIDS. *AIDS* 2015;29:1117-9.

[12] Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:e23-e26.

[13] Kityo C, Szubert AJ, Siika A, *et al.* Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomised controlled trial. *PLoS Med* 2018;15(12).

[14] Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, *et al.* Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018;379:1915-25.

Prise en charge thérapeutique de l'infection VIH

Coordination :
Alexandra Calmy, Christine Katlama, Jacques Reynes

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

Romain Palich, Laurence Morand-Joubert, Gilles Peytavin

Introduction

En 1986, la zidovudine (ZDV ou AZT) est le premier antirétroviral (ARV) à avoir démontré un bénéfice en termes de survie et de limitation de la progression vers le stade sida chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Jusqu'en 1996, les INTI ont été les seuls ARV disponibles sur le marché (ZDV, ddI, d4T, ddC et 3TC). L'espoir apporté par leur utilisation a été rapidement déçu par leur efficacité transitoire en monothérapie, expliquée par l'émergence rapide d'une résistance au traitement. Fin 1995, les résultats de plusieurs essais montrent la supériorité des bithérapies d'INTI (ZDV/ddI, ZDV/d4T) et ouvrent la voie aux associations d'ARV qui deviendront dès 1996 la règle avec l'utilisation des IP et des INNTI. Au début des années 2000, sont mis sur le marché ABC, FTC et TDF permettant l'abandon progressif des INTI les plus toxiques (ddI, d4T et ddC). L'arrivée du TAF en 2016 marque l'innovation la plus récente au sein de la classe. Malgré les stratégies actuelles d'éviction des INTI, en particulier chez les PVVIH qui vieillissent, ils restent le socle de quasiment toutes les trithérapies d'ARV (deux INTI associés à un 3e agent d'une autre classe), associés par paire (TDF/FTC ou TAF/FTC, ABC/3TC et, à la marge, ZDV/3TC).

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase

ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

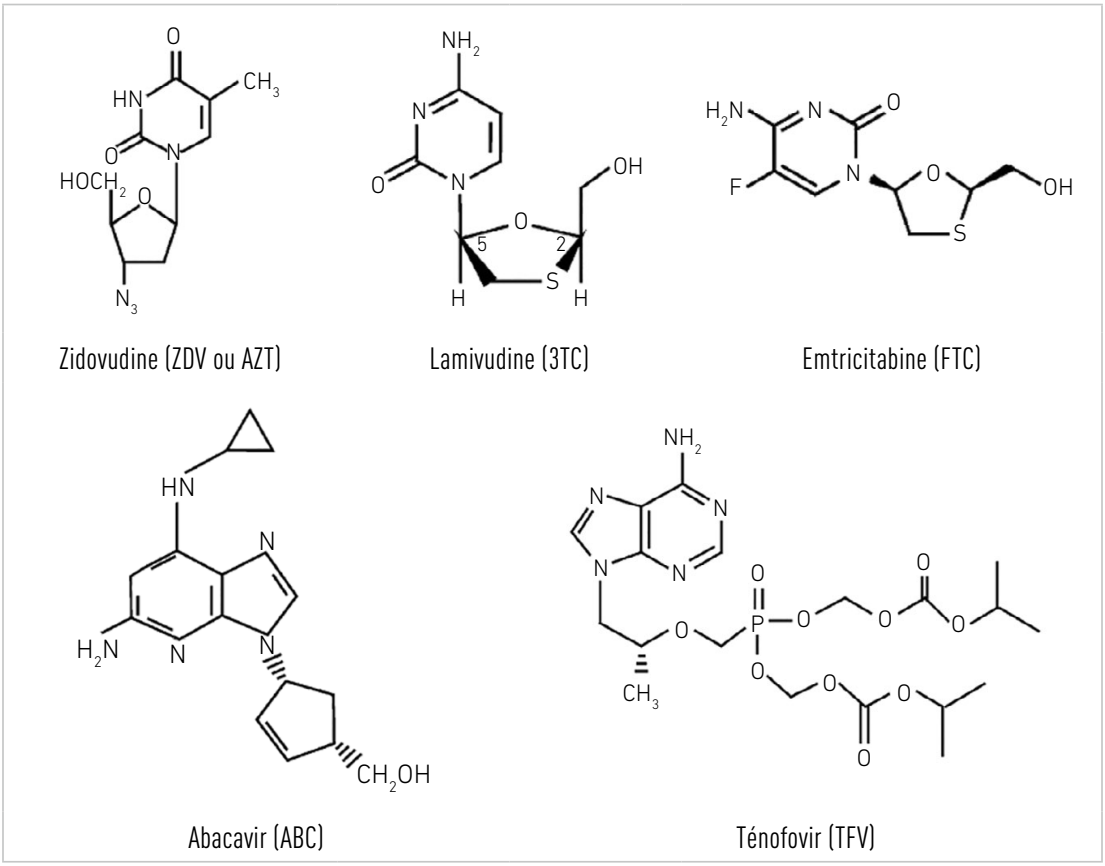
INI : Inhibiteurs d'intégrase

BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5

MVC : maraviroc

Figure 1 Formule chimique des principaux INTI



Mode d'action

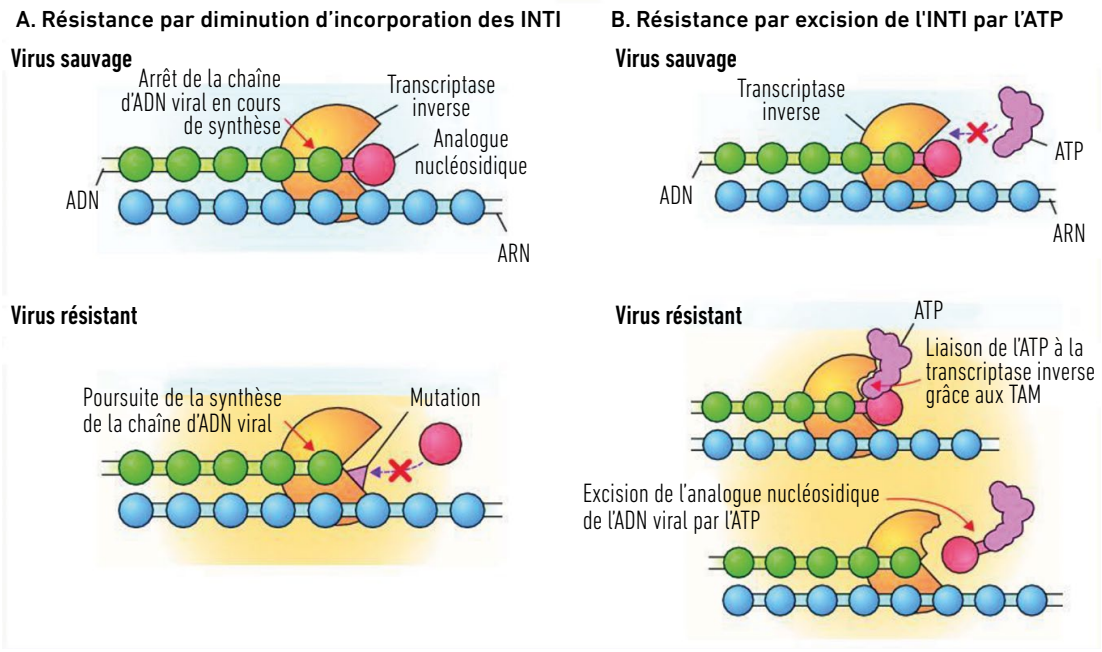
Les INTI bloquent l'enzyme permettant la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral, avant son intégration dans le génome de la cellule infectée. Ce sont des dérivés des nucléosides naturels (*figure 1*). Ils peuvent être considérés comme des prodrogues car ils subissent une phosphorylation intracellulaire conduisant au dérivé actif sur la transcriptase inverse. Ils agissent essentiellement par compétition avec les nucléosides naturels en bloquant la synthèse de l'ADN viral par la transcriptase inverse. Ils sont appelés « terminateurs de chaîne » en raison de l'absence de radical 3'OH pour fixer de nouveaux nucléotides. Les INTI sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2.

Mécanismes de résistance

La résistance aux INTI est un phénomène complexe impliquant une résistance croisée entre INTI [1]. Deux principaux mécanismes existent (*figure 2*). Le premier correspond à l'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé, ou pyrophosphorolyse, et est conféré par les mutations appelées *thymidine analog mutations* (TAM). Les TAM, au nombre de six (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F et K219Q/E), sont sélectionnées séquentiellement par les analogues de la thymidine (ZDV et d4T), mais elles sont impliquées dans la résistance à tous les INTI, à l'exception de 3TC ou de FTC. Le degré de résistance croisée dépend de l'INTI considéré et du nombre de TAM sélectionnées.

Le second mécanisme de résistance aux INTI correspond à la diminution de l'incorporation des analogues de nucléosides ou nucléotides au profit de nucléotides naturels. Ce mécanisme est observé avec certaines mutations spécifiques (K65R, L74V, Q151M et M184V). La mutation K65R est principalement sélectionnée par le TDF ou le TAF et, dans le passé, par la ZDV. La mutation M184V est sélectionnée par FTC/3TC. Le profil *mutidrug resistance* (MDR) relève de ce même mécanisme et est composé des mutations A62V, V75I, F77L, F116Y et Q151M, ou l'insertion 69S sur le gène de la transcriptase inverse. Il est sélectionné après plusieurs lignes de traitement comprenant des INTI. Ce profil est devenu extrêmement rare en raison de la puissance et de la barrière génétique élevées des nouvelles associations d'ARV.

Figure 2 Mécanismes de résistance aux INTI [2]



Certains INTI comme 3TC/FTC et TDF/TAF présentent une activité virologique contre le virus de l'hépatite B, et il n'y a pas de résistance décrite du virus de l'hépatite B pour le TDF/TAF. En cas de co-infection avec le VHB, l'arrêt de ces INTI peut conduire à la réactivation du VHB. Chez ces patients, l'interruption des traitements 3TC/FTC et TDF/TAF sans introduction d'une autre molécule anti-VHB est donc formellement contre-indiquée.
L'activité intrinsèque virologique des INTI varie de -0,5 à 2 $\log_{10}$ mais ne diffère pas selon les sous-types viraux.

Zidovudine (ZDV ou AZT)

La monothérapie de ZDV sélectionne successivement des TAM avec en premier la mutation K70R, puis T215Y/F, D67N, M41L et K219Q/E. L'accumulation de ces mutations confère une résistance croisée aux autres INTI.

Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC)

Ces deux INTI présentent la plus faible barrière génétique, avec une sélection extrêmement rapide de la mutation M184V/I sous un traitement inefficace comprenant 3TC ou FTC. La mutation M184V confère à elle seule un haut niveau de résistance au 3TC et au FTC. Elle induit également une résistance de faible niveau à ABC *in vitro* et augmente la résistance à ABC en présence de TAM, *in vivo*. Cependant, cette mutation M184V augmente la fidélité de la transcriptase inverse et diminue la capacité réplicative virale. En dépit de la mutation M184V, 3TC/FTC conserve *in vivo* une certaine activité ARV, comme l'ont démontré certains essais thérapeutiques (cf. *chapitres sur les stratégies thérapeutiques*).
3TC et FTC présentent une activité ARV jugée identique.

Abacavir (ABC)

In vitro ou *in vivo* en monothérapie, les mutations sélectionnées par ABC sont les mutations K65R, L74V, Y115F et M184V. Le profil de résistance le plus souvent observé est l'association L74V et M184V. Les TAM sélectionnées antérieurement par d'autres INTI induisent une résistance croisée avec ABC.

Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et ténofovir alafénamide (TAF)

Il s'agit des INTI avec la barrière génétique la plus élevée.
In vitro, TDF sélectionne systématiquement la mutation K65R alors qu'elle est rarement présente *in vivo*. La mutation K65R induit une résistance croisée vis-à-vis de 3TC/FTC et d'ABC. Comme pour ABC, la présence de TAM induit une résistance croisée à TDF. Il n'existe pas d'effet intrinsèque du sous-type viral sur la réponse virologique au TDF.
Le TAF est une prodrogue du ténofovir, récemment mis sur le marché dans des combinaisons fixes. Si le profil de sélection de la résistance reste identique au TDF, le TAF pourrait présenter une meilleure efficacité sur les virus porteurs de mutations de résistance au TDF (K65R ou 3 ou 4 TAM, Q151M/K65R ou T69) en raison de la concentration plus élevée de TFV-DP intracellulaire.
À partir des données *in vitro* et de la corrélation entre les mutations de la résistance et la réponse virologique, le groupe Résistance de l'AC43 de l'Agence nationale de recherche sur le SIDA et les hépatites (www.hivfrenchresistance.org) fournit régulièrement un algorithme d'interprétation de la résistance aux INTI, pour adapter au mieux le choix de cette classe d'ARV (*tableau 1*).

Tableau 1 Algorithme d'interprétation de la résistance du VIH-1 aux INTI

	Mutations associées à la résistance	Mutations associées à la résistance possible
ZDV	• T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F • Au moins 3 mutations parmi : M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E • Q151M • Insertion au codon 69	
3TC/FTC	• K65R • M184V/I • Insertion au codon 69	• Q151M
ABC	• Au moins 3 mutations parmi : M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F • K65R • L74V/I • Y115F • Q151M • Insertion au codon 69	• 2 mutations parmi : M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F • M184V/I
TDF/TAF	• Au moins 4 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F • K65R/E/N • Insertion au codon 69 • K70E	• 3 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F

Source : ANRS, version 29-2018. (www.hivfrenchresistance.org)

Pharmacologie

L'une des principales raisons de la longévité de l'utilisation des INTI réside indéniablement dans leurs caractéristiques physicochimiques favorables à la fabrication de co-formulations galéniques originales, ainsi que dans leurs propriétés pharmacocinétiques, intéressantes et complémentaires de celles des autres classes thérapeutiques ARV. Ces comprimés peuvent ainsi réunir jusqu'à trois principes actifs ARV différents, combinés dans une même formulation fixe, de relative petite taille, destinée à la voie orale, en une prise unique quotidienne, évitant ainsi les conséquences délétères d'une observance thérapeutique dissociée. Ils présentent des propriétés pharmacocinétiques autorisant une prise unique quotidienne, une bonne diffusion dans les compartiments profonds de l'organisme (potentiels « réservoirs ») et un métabolisme évitant les cytochromes P450, limitant ainsi la survenue d'interactions médicamenteuses soit avec les autres ARV soit avec les co-médications prescrites (*tableau 2*).

Excepté ABC, métabolisé au niveau hépatique par l'alcool déshydrogénase puis éliminé par voie rénale sous forme glucuroconjuguée, tous les autres INTI sont majoritairement retrouvés dans les urines, également sous forme glucuroconjuguée. Ils doivent donc faire l'objet d'ajustement de doses en cas d'insuffisance rénale pour éviter toute accumulation toxique, soit en diminuant la dose quotidienne (si formulations galéniques adaptées disponibles), soit en espaçant les prises tous les 2, 3 ou 7 jours (*tableau 3*). L'ABC, majoritairement métabolisé par le foie, n'est pas concerné par ces ajustements de doses.

Tableau 2 Caractéristiques des principaux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

DCI (Abréviation)	Abacavir (ABC)	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Ténofovir alafénamide (TAF)	Zidovudine (ZDV)
Spécialité(s) princeps	ZIAGEN® 20 mg/mL sol buv ZIAGEN® 300 mg cp pellic	EPIVIR® 10 mg/mL sol EPIVIR® 150/300 mg cp ZEFFIX® 5 mg/mL sol buv ZEFFIX® 100 mg cp	EMTRIVA® 10 mg/mL sol buv EMTRIVA® 200 mg gel	VIREAD® 123/163/204/245 mg cp VIREAD® 33 mg gel	VEMLIDY® 25 mg cp	RETROVIR® sol IV RETROVIR® sol buv RETROVIR® 100/250 mg gel
Co-formulation	KIVEXA® *ABC/3TC* TRIZIVIR® *AZT/3TC/ABC* TRIUMEQ® *ABC /3TC/DTG*	COMBIVIR® *AZT/3TC* KIVEXA® *ABC/3TC* DOVATO® *DTG/3TC* TRIZIVIR® *AZT/3TC/ABC* TRIUMEQ® *ABC/3TC/DTG*	TRUVADA® *TDF/FTC* DESCOVY® *TAF/FTC* ATRIPLA® *TDF/FTC/EFV* BIKTARVY® *TAF/FTC/ BIC* EVIPLERA® *TDF/FTC/RPV* GENVOYA® *TAF/FTC/EVG/c* ODEFSEY® *TAF/RPV/FTC* STRIBILD® *TDF/FTC/EVG/c* SYMTUZA® *TAF /DRV/c/FTC*	TRUVADA® *TDF/FTC* ATRIPLA® *TDF/FTC/EFV* EVIPLERA® *TDF/FTC/RPV* STRIBILD® *TDF/FTC/EVG/c*	DESCOVY® *TAF/FTC* BIKTARVY® *TAF/FTC/BIC* GENVOYA® *TAF/FTC/EVG/c* SYMTUZA® *TAF/FTC/DRV/c* ODEFSEY® *TAF/FTC/RPV*	COMBIVIR® *AZT/3TC* TRIZIVIR® *AZT/3TC/ABC*
Générique	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Doses adultes (mg/j)	300 mg ou 15 mL bid 600 mg ou 30 mL qd	150 mg ou 15 mL bid 300 mg ou 30 mL qd	200 mg gel ou 240 mg soit 24 mL qd	245 mg qd	25 mg qd sans boost 10 mg qd avec boost	250 ou 300 mg bid

Tableau 2 (Suite)

DCI (Abréviation)	Abacavir (ABC)	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Ténofovir alafénamide (TAF)	Zidovudine (ZDV)
Doses enfants (mg/kg/j)	> 25 kg = dose adulte > 20 à < 25 kg : 450 mg qd (1,5 cp/j) > 14 à < 20 kg : 300 mg qd (1 cp/j) > 1 an : 16 mg/kg qd (sans dépasser 600 mg/j) > 3 mois à < 1 an : 16 mg/kg qd	> 25 kg = dose adulte > 1 an : 10 mg/kg qd (max 300 mg/j) > 3 mois à < 1 an : 10 mg/kg qd	> 33 kg = dose adulte > 4 mois, 6 mg/kg qd (max 240 mg/j en sol buv)	Enfants de 2 à < 12 ans : 6,5 mg/kg/j de TDF	Contre-indiqué chez enfants < 12 ans et < 25 kg	> 9 à < 29 kg : 9 mg/kg bid (max 300 mg bid) > 4 à < 8 kg : 12 mg/kg bid
Biodisponibilité orale	83 %	80-85 %	93 % (gel) 75 % (Sol buv)	25-40 %		60-70 %
Tmax	1,5 h	1 h	1 h	2-3 h	1 h	1 h
Liaison aux protéines plasmatiques	49 %	< 16 % à 36 %	< 4 %	< 0,7 à 7,2 %	80 % (*ex vivo*)	20 %
Demi-vie plasmatique	1,5 h	2-3 h	9 h	12-18 h	0,51 h (TAF) 32,37 h (TFV)	1,0-1,5 h
Demi-vie intracellulaire (métabolite actif)	21 h (Carbovir-TP)	16-19 h (3TC-TP)	39 h (FTC-TP)	150-180 h (TFV-DP)		7-11 h (ZDV-TP)

Tableau 2 (Suite)

DCI (Abréviation)	Abacavir (ABC)	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Ténofovir alafénamide (TAF)	Zidovudine (ZDV)
Distribution	Rapport LCR/plasma 30-44 % Bonne pénétration dans le tractus génital masculin	Rapport LCR/sérum 12 % (2-4 h après VO)	Rapport sperme/plasma 400 %	Bonne distribution dans rein, foie et intestin	Exposition intracellulaire TFV-DP x 4	Rapport LCR/plasma 50 % Bonne distribution dans liquide amniotique, sang fœtal, sperme et lait
Métabolisme	Biotransformation hépatique *via* l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase	Métabolisme hépatique limité (5-10 %)	Métabolisme hépatique limité (9 %)		> 80 % en TFV dans les cellules mononuclées	Conjugaison hépatique (50-80 %) par UGT2B7
Transporteurs	Inhibiteur de BCRP, MRP1, MRP2 Substrat de P-gp et BCRP1	Inhibiteur de MRP1, MRP2, MRP3 Substrat possible de MRP4 et MRP8	Inhibiteur de MRP1, MRP2, MRP3	Inhibiteur de MRP1, MRP2, MRP3 Substrat OAT1, OAT3 et MRP4		Inhibiteur de BCRP Substrat de BCRP1
Élimination	2 % Rein sous forme inchangée 66 % glucuroconjuguée	80 % Rein	86 % Rein	70-80 % Rein sous forme inchangée		20 % Rein

Source : Caractéristiques des produits (RCP) de chaque molécule

Tableau 3 Ajustements des doses des différents INTI en fonction de la clairance de la créatinine (d'après les résumés des caractéristiques des produits (RCP) disponibles pour chaque molécule)

DCI (Abréviation) / Clairance de la créatinine	Abacavir (ABC)	Lamivudine (3TC)	Emtricitabine (FTC)	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Ténofovir alafénamide (TAF)	Zidovudine (ZDV)
> 50 mL/min	300 mg bid ou 600 mg qd (Aucun ajustement de dose avec l'insuffisance rénale)	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	200 mg/24 h	245 mg/24 h	25 mg/24 h	300 mg/12 h
> 30-49 mL/min		150 mg/24 h	200 mg/24 h	245 mg/48 h	25 mg/24 h	300 mg/12 h
15-30 mL/min		Dose de charge de 150 mg puis 25 à 50 mg/24 h	200 mg/72 h	245 mg/72 h	Non recommandé	150 mg/12 h
< 10-15 mL/min			200 mg/96 h	245 mg/96 h	Aucune donnée	150 mg/12 h
Hémodialyse				245 mg/semaine en fin de séance d'hémodialyse		100 mg toutes les 6-8 h

Parmi les INTI encore utilisés aujourd'hui, seul l'AZT est administré en deux prises quotidiennes, les autres bénéficiant de caractéristiques pharmacocinétiques compatibles avec une monoprise quotidienne. Dans le plasma comme dans les cellules, TDF et 3TC et leurs métabolites actifs respectifs ont les plus longues demi-vies d'élimination, constituant ainsi des partenaires incontournables de la thérapeutique ARV. Ces longues demi-vies induisent une certaine « pardonnance » en cas d'oublis de prises médicamenteuses ou de faiblesse du 3e agent, et contribuent probablement en partie à l'efficacité de certaines stratégies d'allègement du type de 4 jours *on* et 3 jours *off*.
Sur le plan du suivi thérapeutique pharmacologique, la mesure des concentrations plasmatiques des INTI n'a pas d'intérêt dans la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique lorsqu'il s'agit de prédire la réponse virologique (car les métabolites intracellulaires sont les supports de l'efficacité antivirale). En revanche, elle a prouvé son utilité dans l'évaluation de l'observance thérapeutique et dans la toxicité rénale du ténofovir, où des concentrations plasmatiques résiduelles élevées (C24h > 80 ng/mL) sont associées à des diminutions du débit estimé de filtration glomérulaire de la créatinine en lien avec une tubulopathie proximale rénale [3]. Même si la mesure des concentrations des dérivés phosphorylés intracellulaires reste du domaine de la recherche clinique, elle s'avère un outil extrêmement prédictif de l'observance thérapeutique, en particulier dans le domaine de la prophylaxie préexposition (PrEP) par TDF/FTC [4].
L'exemple du TAF illustre aussi cette recherche pharmacologique clinique visant à diminuer la toxicité du TDF en baissant les doses quotidiennes et les concentrations plasmatiques de ténofovir (TFV) (d'un facteur 10), mais en majorant l'exposition intracellulaire de TFV-DP actif (d'un facteur 4).
La longévité des INTI sur le marché des ARV s'explique aussi par le renouvellement de leurs indications (PrEP par exemple), la quête d'artifices galéniques favorisant une libération prolongée par voie injectable (nanoparticules ou implants), ou encore l'amélioration chimique (greffage de substituants halogénés) accentuant leur liposolubilité, leur demi-vie intracellulaire et leur pénétration dans les compartiments cibles.

Efficacité clinique

Les INTI sont le socle (*backbone*) de la grande majorité des stratégies ARV utilisées actuellement, le plus souvent associés par deux en combinaisons fixes et combinés avec un 3e agent (INNTI, IP ou INI). Dans les stratégies d'allègement thérapeutique, les INTI (3TC/FTC surtout) gardent une place importante.
Pour la construction d'une trithérapie, les deux combinaisons fixes les plus utilisées sont TDF/XTC (ou TAF/XTC) et ABC/XTC (XTC : 3TC ou FTC). Plusieurs études et méta-analyses ont permis d'établir la supériorité de la combinaison TDF/XTC *vs* ABC/XTC, quand la charge virale plasmatique pré-thérapeutique est > 100 000 copies/mL, en terme de délai de survenue d'un échec virologique [5,6]. Toutefois, les recommandations internationales permettent le choix de l'une ou l'autre de ces associations, chez le patient naïf avec une charge virale < 100 000 copies/mL ou en *switch* chez les patients contrôlés. La combinaison AZT/XTC, toujours disponible et virologiquement efficace, devrait être abandonnée au profit des deux autres, ayant un profil de tolérance bien moins bon.

Ces *backbones* d'INTI existent donc dans des associations fixes, en bithérapies, qu'il convient de combiner avec un 3e agent. Certaines combinaisons fixes combinent déjà l'un de ces *backbones* à un 3e agent, dans des comprimés uniques appelés *single tablet regimens* (STR). Dans bon nombre de ces combinaisons fixes, TDF est progressivement remplacé par TAF, dans le but de minorer les toxicités rénale et osseuse. La non-infériorité de TAF *vs* TDF et *vs* ABC a été démontrée dans différentes études, en association avec différents 3e agents (EVG/c, DRV/r, RPV, BIC), au sein de combinaisons fixes ou non.
Certains INTI comme 3TC/FTC et TDF/TAF présentent une activité virologique contre le virus de l'hépatite B. En cas de co-infection avec le VHB, l'arrêt de ces INTI peut conduire à la réactivation du VHB. Chez ces patients, l'interruption des traitements 3TC/FTC et TDF/TAF est donc contre-indiquée.

Tolérance

Les molécules les plus anciennes et retirées du marché désormais (ddI, d4T et ddC) ont été dispensées au prix d'une lourde toxicité mitochondriale : ces molécules étaient des inhibiteurs puissants de l'ADN mitochondrial et donc impactaient l'oxygénation cellulaire, se traduisant par des neuropathies périphériques, des myopathies, des pancréatites aiguës, des hépatites ou encore des lipodystrophies.

Zidovudine (ZDV ou AZT)

La toxicité mitochondriale est décrite pour l'AZT : 6-18 % des patients en ayant reçu pendant plus de 6-12 mois présentent une myopathie, souvent muette cliniquement, réversible à l'arrêt dans 80 % des cas. Mais la principale toxicité de l'AZT est hématologique (anémie, neutropénie) dose-dépendante. À noter qu'un dosage de 400 mg, au lieu des 600 mg communément prescrits, a permis de limiter les effets hématologiques graves chez les patients qui ne pouvaient pas se passer de cette molécule [7]. Les options thérapeutiques actuelles, y compris dans les pays du Sud, devraient faire remplacer l'AZT par des molécules mieux tolérées comme TDF.

Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC)

Ces deux molécules « cousines » ont un excellent profil de tolérance. Ce profil de tolérance en fait des partenaires de choix, en association avec un autre INTI, pour constituer le *backbone* de nombreuses trithérapies, ou avec un agent ARV d'une autre classe pour construire une bithérapie (par exemple : DRV/r + 3TC ou DTG + 3TC).

Abacavir (ABC)

Les essais cliniques ayant évalué l'efficacité d'ABC ont permis de montrer sa bonne tolérance comparativement aux anciens INTI, notamment au niveau des nerfs périphériques, de la moelle osseuse et du pancréas. En revanche, ces études ont montré un risque d'hypersensibilité grave chez 3-5 % des patients, se manifestant le plus souvent dans les 6 premières semaines par de la fièvre, des manifestations cutanées, digestives et respiratoires possiblement sévères. Ce risque d'hypersensibilité

peut-être quasiment annulé par la recherche, avant l'initiation du traitement, d'une susceptibilité génétique (détection du marqueur HLA B57-01) qui contre-indique la prescription d'ABC chez les sujets positifs [8]. Plus tard, après de nombreuses années d'utilisation de cette molécule, un débat scientifique a débuté sur le sur-risque d'infarctus du myocarde chez les patients exposés à ABC. Selon les cohortes analysées, ce sur-risque n'est pas systématiquement retrouvé. Néanmoins, plusieurs méta-analyses retiennent l'exposition à ABC comme sur-risque d'évènement cardiovasculaire [9] et il paraît prudent de réfléchir à des alternatives thérapeutiques chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

Ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et ténofovir alafénamide (TAF)

Les études ayant montré l'efficacité de la combinaison TDF/FTC en *backbone* de différentes trithérapies, ont permis de mettre en évidence une bonne tolérance clinique de TDF. D'autre part, il a été décrit un effet hypolipémiant de TDF, en comparaison avec les autres INTI. L'attention des prescripteurs doit être focalisée sur deux toxicités : la toxicité rénale et la toxicité osseuse. En effet, les données de surveillance post-marketing ont mis en évidence une élévation des taux sériques de créatinine dans 2,2 % des cas, avec 0,1 % d'insuffisance rénale et moins de 0,1 % de cas de tubulopathie proximale ou de syndrome de Fanconi [10]. L'incidence de dysfonction rénale sévère est donc faible, mais non négligeable compte tenu du nombre de patients traités, notamment parmi les patients les plus âgés et les plus polymorbides. De nombreuses études et méta-analyses ont permis d'identifier certains facteurs de risque de cette atteinte rénale : une valeur pathologique de créatininémie avant traitement, l'âge avancé, l'association à d'autres traitements néphrotoxiques et l'utilisation d'inhibiteurs de protéase boostés par RTV [11].

Par ailleurs, TDF est associé de manière plus importante que les autres ARV à une déminéralisation osseuse dont le mécanisme n'est pas clairement élucidé : il pourrait être lié à une perte de phosphate au niveau du tube contourné proximal rénal, ainsi qu'à un *turnover* osseux accru. Le sur-risque fracturaire lié à cette déminéralisation osseuse est discuté dans la littérature, non systématiquement retrouvé selon les cohortes étudiées. Ces toxicités limitent la prescription de TDF aux patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) > 50 mL/min, nécessitent un monitoring de la fonction rénale (créatinine, protéinurie, bilan phosphocalcique) et devraient inciter à une supplémentation systématique en vitamine D.

Dans le but d'éviter ces toxicités, TDF devrait progressivement être remplacé par TAF, prodrogue de ténofovir ayant la particularité de se concentrer dans les cellules et de circuler beaucoup moins que le TDF dans le plasma sanguin. Que ce soit chez le patient naïf ou en *switch* chez des patients prétraités, la tolérance du TAF semble excellente. Sur le plan rénal, l'élévation médiane de la créatininémie était nettement moindre chez les patients sous TAF que chez les patients sous TDF, de même que le nombre de patients avec une élévation de la créatinine > 25 %, une protéinurie significative ou une tubulopathie proximale [12-14]. À noter qu'une étude confortait la sécurité d'utilisation du TAF chez des sujets considérés à haut risque d'insuffisance rénale (DFG à l'inclusion entre 30 et 70 mL/min) [15]. Sur le plan osseux, aucune différence de taux de fractures n'a pu être démontrée, malgré un résultat en faveur du TAF en termes de densité osseuse au niveau du rachis et de la hanche [12,14].

Toutefois, le TAF n'est pas (encore) recommandé pour une utilisation chez une femme qui souhaite concevoir ou une femme enceinte, les données étant trop limitées ; l'utilisation concomitante de la rifampicine est par ailleurs déconseillée, et le ténofovir sous sa forme TDF reste donc la molécule recommandée de façon préférentielle par l'Organisation mondiale de la santé en 2019.

Conclusion

Bien qu'ayant été les premiers ARV mis sur le marché dès la fin des années 1980, les INTI conservent une place privilégiée dans les stratégies thérapeutiques actuelles. L'arrivée de TAF en remplacement de TDF permet de limiter les toxicités liées au ténofovir, molécule de la classe ayant la barrière génétique la plus forte, active sur le virus de l'hépatite B, qui ne démérite pas dans le paysage ARV actuel. Les stratégies d'allègement du traitement ARV permettent quant à elles d'éviter le plus souvent l'utilisation des INTI chez des patients vieillissants, comorbides, longuement exposés dans leur histoire à ces molécules, à l'exception de 3TC/FTC, compagnon idéal dans plusieurs bithérapies du fait de son profil de tolérance très favorable.

Liens d'intérêt

G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites. R. Palich et L. Morand-Joubert ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Menéndez-Arias L. Mechanisms of resistance to nucleoside analogue inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Virus Res* 2008;134:124-46.

[2] Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004;350:1023-35.

[3] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, *et al*. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010;24:1064-6.

[4] Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, *et al*. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:240-50.

[5] Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: Meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med* 2009;10:527-35.

[6] Chowers M, Gottesman B-S, Leibovici L, *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol* 2010;29:779-86.

[7] Rougemont M, Nchotu Ngang P, Stoll B, *et al.* Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Med* 2016;17:206-15.

[8] Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.

[9] Marcus JL, Neugebauer RS, Leyden WA, *et al.* Use of abacavir and risk of cardiovascular disease among HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:413-9.

[10] Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, *et al.* The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-81.

[11] Cooper RD, Wiebe N, Smith N, *et al.* Systematic review and meta-analysis: Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51:496-505.

[12] Sax PE, Wohl D, Yin MT, *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;385:2606-15.

[13] Wohl D, Oka S, Clumeck N, *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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.

[14] Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, *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;16:43-52.

[15] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, *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;71:530-7.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Charlotte Charpentier, François Raffi, Gilles Peytavin

Trente ans après le début de l'ère des traitements antirétroviraux (ARV) hautement actifs, les INNTI restent l'une des quatre classes majeures de l'arsenal thérapeutique dans l'infection à VIH. Les nouveaux produits de la classe peuvent représenter une alternative en traitement initial, mais la place principale des INNTI est aujourd'hui le traitement de relais, chez les patients virologiquement contrôlés, soit en trithérapie, soit en bithérapie en ce qui concerne rilpivirine (et potentiellement doravirine) en association au dolutégravir.

Caractéristiques physicochimiques et mécanisme d'action

Les INNTI sont des molécules de petite taille, liposolubles (halogénées et/ou multicycles pour la plupart) (*tableau 1*). Ils inhibent la transcriptase inverse du VIH par un mécanisme non compétitif, en se fixant au niveau d'une poche hydrophobe dans le domaine p66 de l'enzyme, à proximité du site catalytique (*figure 1*). Leur activité ne nécessite pas, contrairement aux INTI, d'étape de phosphorylation préalable. Ils sont dépourvus d'activité sur la grande majorité des VIH-1 du groupe O et sur l'ensemble des virus VIH-2.
Le site de l'*European Medicines Agency* (EMA) https://www.ema.europa.eu/en permet d'accéder aux dernières informations à jour sur les médicaments concernés.

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase
ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

INI : Inhibiteurs d'intégrase
BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5
MVC : maraviroc

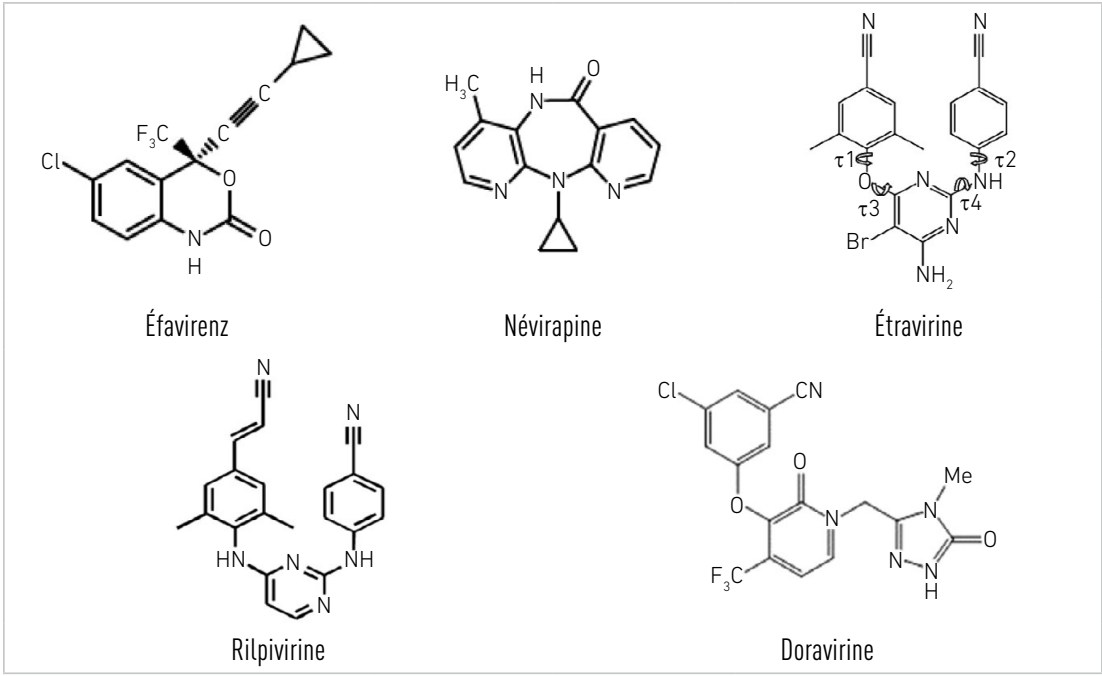
Tableau 1 Caractéristiques des principaux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI (Abréviation)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)	Étravirine (ETR)	Rilpivirine (RPV)	Doravirine (DOR)
Spécialité(s) princeps	SUSTIVA® 50/100/200 mg gel 600 mg cp	VIRAMUNE® 50 mg/5 mL susp buv VIRAMUNE® 100/400 mg cp LP VIRAMUNE® 200 mg cp	INTELENCE® 25/100/200 mg cp	EDURANT® 25 mg cp	PIFELTRO® 100 mg cp
Co-formulation	ATRIPLA® *TDF/FTC/EFV*	-	-	JULUCA® *DTG/RPV* EVIPLERA® *TDF/FTC/RPV* ODEFSEY® *TAF/FTC/RPV*	DELSTRIGO® *TDF/3TC/DOR*
Générique	Oui	Oui	Non	Non	Non
Doses adultes (mg/j)	600 mg qd	200 mg pdt 15 jours puis 200 mg bid ou 400 mg qd (cp LP)	200 mg bid ou 400 mg qd	25 mg qd	100 mg qd
Doses enfants (mg/kg/j)	> 40 kg = 600 mg qd 20 à 40 kg = 300 à 400 mg 35 à 20 kg = 100 à 250 mg	≥ 3 ans, Initiation par 4 mg/kg qd pdt 14 jours puis entretien > 40 kg = 400 mg 20 à 40 kg = 200 à 400 mg 12 à 25 kg = 200 à 300 mg	> 30 kg = 200 mg bid 20 à 30 kg = 125 à 150 mg bid > 20 kg = 100 mg bid	Pas de données < 12 ans	Pas de données < 18 ans
Biodisponibilité orale	50 % (sans alimentation)	75 %	50 % (sans alimentation)		64 %
Tmax	3-5 h		4 h	4-5 h	2 h
Liaison aux protéines plasmatiques	99,5 %	60 %	99,9 %	99,7 %	76 %
Demi-vie plasmatique	40-55 h	25-30 h	30-40 h	45 h	15 h

Tableau 1 (Suite)

DCI (Abréviation)	Éfavirenz (EFV)	Névirapine (NVP)	Étravirine (ETR)	Rilpivirine (RPV)	Doravirine (DOR)
Distribution	Rapport LCR/plasma 0,26-1,19 %	Rapport LCR/plasma 45 % Rapport liquide séminal/plasma 60-100 %	Rapport liquide séminal/plasma 30 %	Rapport liquide séminal/ plasma 1-2 %	Pas de données
Métabolisme	Hépatique *via* CYP450 (3A4 et 2B6) puis glucuroconjugaison Inhibiteur de 2C9, 2C19, 3A4 Inducteur de 3A4, 2B6 et UGT1A1	Hépatique *via* CYP450 3A4 puis glucuroconjugaison Inducteur de 3A4 et auto-induction de son propre métabolisme	Hépatique majoritaire *via* CYP450 3A4 (moindre 2C) puis glucuroconjugaison Inducteur de 3A4 Inhibiteur des 2C	Hépatique *via* CYP450 3A4 puis glucuroconjugaison	Hépatique via CYP450 3A4 puis glucuroconjugaison
Transporteurs	Inhibiteur de BCRP, MRP1, MRP2, MRP3	Inhibiteur de BCRP, MRP1, MRP2, MRP3	Inconnus	Inhibiteur de Pgp (in vitro ?)	Pgp mais sans rôle significatif au niveau de l'absorption ou élimination
Élimination	14-34 % Rein	< 3 % Rein	93,7 % Feces 1,2 % Rein	85 % Feces 6,1 % Rein	Excrétion rénale (6 %)

Figure 1 Formules chimiques développées des principaux INNTI



Éfavirenz (EFV)

Efficacité

La trithérapie associant 2 INTI (ZDV/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC) à EFV 600 mg 1 fois/jour a fait partie pendant plus de 15 ans des trithérapies recommandées préférentiellement en première ligne de traitement ARV, tant dans les recommandations européennes et américaines que de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Cette stratégie 2 INTI/EFV présente la même efficacité virologique élevée, quel que soit le niveau de charge virale (CV) pré-thérapeutique. Elle est aussi efficace à 96 semaines de traitement qu'une trithérapie 2 INTI + LPV/r. EFV a été le premier ARV associé en 1 comprimé unique avec TDF/FTC (EFV/FTC/TDF), permettant de simplifier la prise du traitement et d'améliorer l'observance.

Cette trithérapie EFV/FTC/TDF a été comparée à 3 INI : RAL, EVG/c, DTG.

Dans l'étude STARTMRK, le traitement avec RAL était virologiquement non inférieur, à 48 semaines, au traitement avec EFV. La supériorité virologique et immunologique (augmentation du nombre de cellules CD4) du RAL s'est manifestée avec le temps après 5 ans de traitement. Dans l'étude comparant EVG/c/FTC/TDF et EFV/FTC/TDF, les 2 combinaisons fixes en 1 comprimé permettaient d'obtenir le même taux de succès virologique à 1 an et 3 ans de traitement, sans différence en termes de gain de CD4. Enfin, l'association DTG/ABC/3TC montrait, dans une étude randomisée en double aveugle, une supériorité en termes de suppression virologique à 1 an et à 3 ans de suivi, que la CV initiale soit inférieure ou supérieure à 100 000 copies/mL. La réponse CD4 était également supérieure dans le groupe DTG/ABC/3TC.

Dans l'objectif de réduire les problèmes fréquents d'intolérance neuropsychiatrique avec EFV 600 mg 1 fois/jour, l'étude ENCORE1 a évalué une réduction de dose de l'EFV et comparé de manière randomisée en double aveugle, chez 636 patients naïfs, la dose

d'EFV de 400 mg à la dose standard EFV 600 mg, associée dans les 2 cas à TDF/FTC. Le taux de succès virologique était élevé et similaire dans les deux bras quel que soit le niveau de CV initiale. La proportion d'effets indésirables neuropsychiatriques était moindre dans le groupe EFV 400 mg 1 fois/jour.
EFV, à dose réduite de 400 mg, peut également être utilisé durant la grossesse [1]. Toutefois, en raison de l'avantage des INI en première ligne, tant en termes de robustesse que de tolérance virologique, EFV n'est plus aujourd'hui recommandé dans les schémas de première ligne. L'étude NAMSAL, si elle a démontré la non-infériorité d'EFV 400 mg 1 fois/jour en comparaison avec DTG dosé à 50 mg, a aussi confirmé la robustesse du DTG au regard de l'apparition de mutations de résistances lors d'échec virologique [2].

Pharmacocinétique – Interactions

Comme tous les INNTI, EFV présente : une bonne biodisponibilité orale, largement améliorée par la prise alimentaire concomitante (cependant déconseillée en raison de la survenue des effets indésirables neuropsychiatriques dépendants des concentrations plasmatiques) ; une longue demi-vie d'élimination autorisant une monoprise quotidienne ; une forte liaison aux protéines plasmatiques limitant la distribution dans les compartiments (réservoirs) et l'épuration extra-rénale ; un important métabolisme hépatique *via* les CYP450 3A4 et 2B6 (polymorphisme génétique) ; et une élimination biliaire majoritaire sous forme de métabolites. EFV est à la fois inhibiteur des CYP2C9, 2C19 et 3A4 et inducteur des 3A4, 2B6 et UGT1A1. C'est donc un grand pourvoyeur d'interactions médicamenteuses, surtout *via* un mécanisme d'induction enzymatique avec les co-médications utilisant les mêmes voies métaboliques. Dans ce dernier cas, EFV diminue l'exposition plasmatique des médicaments victimes de l'induction enzymatique, ce qui peut entraîner une inefficacité des co-médications justifiant soit une majoration anticipée compensatoire des doses, soit le choix d'une autre thérapeutique lors de l'association à EFV [3,4].
L'insuffisance hépatique tout comme le polymorphisme génétique du CYP2B6 (dans certaines ethnies africaines) peuvent engendrer une diminution de la biotransformation d'EFV et un surdosage plasmatique potentiel. Une diminution de la dose quotidienne d'EFV de 600 à 400 mg/j ou une baisse encore plus importante, sur la base des concentrations plasmatiques d'EFV, a permis de préserver le traitement par EFV en cours et améliorer la tolérance neuropsychiatrique. La justification de ces ajustements de doses repose sur l'existence d'une relation PK/PD (Pharmacocinétique/Pharmacodynamique) bien décrite pour les concentrations résiduelles d'EFV, à la fois avec la survenue des effets indésirables neuropsychiatriques et avec l'efficacité antivirale [5].

Résistance

La résistance aux INNTI se caractérise par la sélection de mutations situées au niveau de leur site de fixation, dans la poche hydrophobe de la transcriptase inverse (*tableau 2*). EFV présente une faible barrière génétique à la résistance : une seule mutation est suffisante pour générer un haut niveau de résistance phénotypique. En cas de CV détectable sous EFV, la sélection de mutations de résistance est très souvent observée, la plus fréquente étant la mutation K103N. Le profil de mutations de résistance est complétement croisé entre les deux INNTI de première génération (EFV et NVP) [6].

Tableau 2 Profils de résistance associés aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

DCI (Abréviation)	Éfavirenz (EFV)	Nevirapine (NVP)	Étravirine (ETR)	Rilpivirine (RPV)	Doravirine (DOR)
Mutations	L100I K101E K103H/N/S/T V106M E138K Y181C/I Y188C/L G190A/C/E/Q/S/T/V P225H M230L	A98S** L100I K101E K103H/N/S/T V106A/M, Y181C/I Y188C/H/L G190A/C/E/Q/S/T/V M230L	Au moins 3 mutations parmi : V90I A98G L100I K101E/H/I/P/R V106I V179D/F/I/L/M/T G190A/S M230L E138K Y181C/I/V H221Y	K101E/P E138A/G/K/Q/R/S V179L Y181C/I/V Y188L F227C, H221Y M230I/L/V L100I K103N/S L100I K103R V179D	V106A/M Y188L G190S M230L F227C L100I K103N K103N Y181C K103N P225H

** Algorithme ANRS (catégorie résistance, version 29, Novembre 2018) ; ** Pour le VIH de sous-type C uniquement.*

Tolérance

EFV entraîne, avec une fréquence élevée, des troubles neuropsychiatriques (principalement troubles du sommeil avec insomnie, somnolence, cauchemars, dépression et anxiété) surtout les premières semaines d'administration, ainsi que des rashs cutanés. Même à dose réduite de 400 mg (étude ENCORE1), les effets indésirables neuropsychiatriques et les arrêts pour ce type d'intolérance restent plus fréquents qu'avec les autres INNTI, les IP ou les INI.
EFV peut également occasionner un syndrome de lipodystrophie et une gynécomastie. Sur le plan lipidique, une augmentation modérée du cholestérol et des triglycérides est observée, plus importante qu'avec les autres INNTI mais moins marquée qu'avec les IP boostés par le RTV.

Névirapine (NVP)

Efficacité

Les études randomisées comparatives de trithérapie avec NVP sont peu nombreuses. NVP est débutée à demi-dose durant 15 jours, puis la dose pleine de 400 mg/j est prescrite. Elle existe dans une formulation de longue durée d'action à 400 mg, en une seule prise par jour. L'étude 2NN a mis en évidence l'efficacité antirétrovirale similaire, en première ligne de traitement, d'une trithérapie avec NVP et EFV [7]. Plusieurs études ont démontré l'intérêt, en termes de tolérance digestive et lipidique, d'un switch d'une trithérapie d'IP pour une trithérapie avec NVP tout en maintenant l'indétectabilité de la CV. Du fait de sa toxicité cutanée et hépatique, NVP n'est plus aujourd'hui recommandée en première ligne. Les indications au traitement de relais d'un traitement suppressif sont devenues exceptionnelles. NVP n'est par ailleurs plus recommandée en prophylaxie péri-partum.

Pharmacocinétique – Interactions

NVP se différencie des INNTI de première génération par une moindre liaison aux protéines plasmatiques (permettant une meilleure diffusion au travers de la barrière hémato-encéphalique ou du placenta), mais aussi une auto-induction enzymatique de son métabolisme hépatique *via* le CYP3A4. Sur le plan pharmacocinétique, ceci se traduit par une demi-vie d'élimination en dose unique plus longue qu'en doses répétées (45 h *vs* 25-30 h). Pour éviter le risque de surexposition des concentrations plasmatiques et une possible hépatotoxicité, il est recommandé de débuter la NVP à demi-dose d'initiation (200 mg qd) le temps d'atteindre l'état d'équilibre (les 14 premiers jours) puis de passer à dose pleine (200 mg bid ou 400 mg LP qd) les jours suivants.
NVP est surtout inducteur des CYP3A4 et 2B6 et, à ce titre, peut favoriser la baisse d'exposition plasmatique des co-médications métabolisées par des voies métaboliques identiques. Ainsi, NVP diminue l'exposition plasmatique des médicaments victimes de l'induction enzymatique, pouvant expliquer l'inefficacité des co-médications et justifiant soit une éventuelle majoration anticipée compensatoire des doses, soit le choix d'une alternative thérapeutique lors de l'association à NVP. Inversement, NVP peut aussi subir les effets inhibiteurs enzymatiques (fluconazole par exemple) et voir son exposition plasmatique augmentée jusqu'à devenir potentiellement hépatotoxique. Au total, NVP peut être à la fois pourvoyeur et victime d'interactions médicamenteuses.

Résistance

NVP présente une faible barrière génétique à la résistance. La mutation Y181C est la plus fréquemment sélectionnée en cas d'échec. En raison du haut niveau de résistance croisée entre les deux INNTI de première génération, l'utilisation de la NVP après un échec à EFV est à proscrire.

Tolérance

NVP doit être prescrite à la dose de 200 mg les 14 premiers jours puis 400 mg/jour ensuite pour limiter la surexposition et le risque toxique.
Les toxicités principales sont hépatiques, avec une élévation des transaminases parfois importante mais réversible et, plus rarement, des formes graves. Le risque est aussi cutané avec rash fréquent (10-15 %) avec parfois un syndrome de Lyell.
Le risque de toxicité hépatique sévère ou d'hypersensibilité retardée à la NVP est significativement moins fréquent chez les patients naïfs d'ARV avec un taux de CD4 bas (< 250/mm^3 chez les femmes, < 400/mm^3 chez les hommes) ainsi que chez les patients pré-traités avec CV < 400 copies/mL. Si la NVP est utilisée en relais chez une personne dont la charge virale est indétectable, la dose pleine peut être débutée d'emblée et le risque de réaction allergique sévère est alors très faible [8].
Au-delà de la période initiale des 6 premières semaines de risque de toxicité cutanée et/ou hépatique, la NVP a un profil de tolérance et de toxicité à 10 ans excellent. De plus, la NVP peut être utilisée chez la femme en âge de procréer et au cours de la grossesse.

Étravirine (ETR)

ETR est un INNTI de 2e génération actif sur certains virus résistants aux INNTI de 1re génération en raison de sa flexibilité, qui lui permet de se lier à son site actif malgré la présence de mutation de résistance déjà présente dans la poche hydrophobe.

Efficacité

ETR a été développée initialement en association avec DRV/r pour les patients en échec thérapeutique, dont les échecs aux premiers INNTI (EFV, NVP) [9]. Cette association, souvent efficace, est aujourd'hui supplantée par d'autres schémas. Concernant les patients naïfs d'ARV, on ne dispose pas d'étude randomisée de puissance appropriée comparant ETR à un autre ARV. Quelques études randomisées en ouvert, sur de faibles effectifs, ont mis en évidence une efficacité d'ETR équivalente à celle d'EFV en association à 2 INNTI, avec un net avantage pour ETR concernant la tolérance neuropsychiatrique ainsi que le profil lipidique. Dans ces études, ETR était prescrite à 400 mg en 1 prise/jour.

Pharmacocinétique – Interactions

ETR appartient à la famille chimique des diarylpyrimidines (DAPY). Sa pharmacocinétique est caractérisée par : une bonne biodisponibilité orale, largement améliorée par la prise alimentaire concomitante (recommandée) ; une longue demi-vie d'élimination autorisant une monoprise quotidienne (bien que hors AMM) ; une forte liaison aux protéines plasmatiques limitant la distribution dans les compartiments (réservoirs) [10] et l'épuration extra-rénale ; un important métabolisme hépatique *via* les CYP450 3A4 et 2C ; et une élimination majoritaire sous forme de métabolites glucuroconjugués. ETR est considérée comme inducteur modéré du CYP3A4 et, à ce titre, diminue l'exposition plasmatique des médicaments utilisant les mêmes voies métaboliques et victimes de l'induction enzymatique. Inversement, ETR peut aussi être victime et son métabolisme inhibé par un inhibiteur du CYP3A4 comme les IP.
Il est intéressant de noter que les caractéristiques de la formulation de ETR permettent une dispersion dans l'eau puis dans le lait ou les jus de fruits ; cette molécule est donc parfois prescrite chez des personnes qui ne peuvent, ou préfèrent ne pas avaler des comprimés.

Résistance

ETR est actif sur les virus K103N mais pas sur les virus portant la mutation Y181C. En cas d'échec à un traitement comportant ETR, les mutations V179F/I et Y181C/I sont les plus fréquemment sélectionnées [11].

Tolérance

ETR est mieux tolérée qu'EFV sur les plans neuro-psychiatrique et lipidique, et que NVP sur les plans cutané et hépatique. Les effets indésirables les plus fréquents sont des rashs cutanés, le plus souvent sans gravité.

Rilpivirine (RPV)

Efficacité

RPV est un INNTI de 2e génération proche d'ETR en termes de structure chimique. RPV, dosée à 25 mg en une prise/jour, peut être utilisée isolément (Edurant®), cette forme n'étant cependant pas disponible dans tous les pays, ou en combinaison fixe avec TDF/FTC (Eviplera®) ou plus récemment TAF/FTC (Odefsey®) en bithérapie avec DTG (Juluca®). Ce traitement doit impérativement être pris avec un repas.
La trithérapie 2 INNTI + RPV a démontré la non-infériorité virologique de RPV par rapport à la trithérapie avec EFV [12,13]. Dans ces études, RPV était supérieure à EFV chez les patients avec une CV initiale inférieure à 100 000 copies/mL. En cas de CV initiale supérieure à 100 000 copies/mL, le risque d'émergence de mutation de résistance était plus élevé avec RPV qu'avec EFV. En pratique, la recommandation est de n'utiliser la trithérapie RPV/FTC/TDF ou TAF que chez les patients naïfs avec CV < 100 000 copies/mL et des CD4 > 200/mm^3, après réalisation d'un génotype de résistance sur le plasma du fait d'une prévalence relativement élevée de résistance primaire à RPV.
Les études de switch chez les patients en suppression virologique ont mis en évidence le bénéfice de RPV/FTC/TDF ou TAF ou de RPV/DTG, avec un taux élevé de suppression virologique quelle que soit la CV pré-thérapeutique. Le switch d'un traitement par IP ou par EFV pour RPV s'accompagne d'un bénéfice sur les lipides et sur les troubles digestifs (switch IP) ou neuropsychiatrique (switch EFV). La prise en compte de l'ensemble de l'histoire thérapeutique et de la résistance génotypique du patient est indispensable avant switch pour une combinaison avec RPV. Ce switch est contre-indiqué en cas de préexistence d'une mutation de résistance à RPV et déconseillé en cas de présence de plusieurs mutations de résistance aux INNTI ou d'antécédent d'échec virologique aux INNTI sans documentation génotypique.

Pharmacocinétique – Interactions

RPV, comme ETR, appartient à la famille chimique des DAPY. Son profil pharmacocinétique se démarque de celui des autres INNTI par l'absence de caractère inducteur enzymatique, ce qui lui confère un potentiel minimal d'interactions médicamenteuses *via* le CYP3A4. La biodisponibilité orale de RPV est augmentée par sa prise au cours d'un repas (prise minimale 300 kcal), ce qui doit être fortement recommandé. En revanche, elle peut être très diminuée par la prise concomitante d'antiacides. Le mécanisme de l'interaction est une diminution de la solubilité de RPV lorsque le pH intestinal augmente en présence d'inhibiteurs de la pompe à protons.
Comme les autres INNTI, RPV est administrée en une prise quotidienne par voie orale. Elle présente une distribution limitée dans les compartiments (réservoirs) [14], un important métabolisme hépatique *via* les CYP450 3A4 et une élimination majoritaire sous forme de métabolites glucuroconjugués.
En termes d'interactions médicamenteuses, RPV peut subir l'inhibition enzymatique des IP, se traduisant par une augmentation de son exposition plasmatique et un risque possible de majoration des troubles de la conduction cardiaque (intervalle QT à vérifier avant et après l'introduction de RPV lorsqu'une telle interaction est prévisible).

Résistance

Si RPV est actif sur les virus porteurs de la mutation K103N, sa barrière génétique à la résistance est faible. La mutation de résistance la plus fréquemment sélectionnée en cas d'échec à RPV est la mutation E138K [15]. En raison de la similarité de structures des molécules, RPV présente un très haut niveau de résistance croisée avec ETR. Il est à noter que la substitution E138A entraînant une résistance à RPV peut être présente en tant que polymorphisme (2 % de prévalence dans les séquences de patients naïfs d'ARV de sous-type B *versus* 4 % dans les séquences de sous-types non-B) [16]. Ainsi, il est nécessaire de disposer d'une séquence de la transcriptase inverse, avant l'initiation d'un traitement comportant RPV, afin de s'assurer de l'absence du polymorphisme E138A.

Tolérance

La tolérance de RPV est bonne. Les effets indésirables rencontrés chez moins de 5 % des cas, surtout au début du traitement, sont dépression, insomnie, céphalées, éruption cutanée, douleurs abdominales. De rares cas de cytolyse hépatique sont possibles.

Formulation de la RPV longue durée d'action

Parallèlement à cette utilisation orale, la formulation nanoparticulaire de RPV autorise son administration intra-musculaire tous les mois ou tous les 2 mois, en association au CAB (INI) [17]. Selon la masse de tissu adipeux, capable de piéger RPV dans des conditions particulières, des différences pharmacocinétiques pourraient exister, rendant la distribution et l'efficacité antivirale dans les compartiments difficilement prévisibles.

Doravirine (DOR)

DOR est un INNTI de 2e génération, avec un profil de résistance différent de celui des autres molécules de cette classe. Son profil pharmacocinétique sans interaction pharmacologique en fait un atout important pour les stratégies à venir.

Efficacité

DOR, dosé à 100 mg en 1 fois/jour, peut être utilisé en comprimé unique associé à d'autres ARV. Une étude randomisée en double aveugle a mis en évidence la non-infériorité de DOR *versus* EFV comme 3e agent, en trithérapie comportant un comprimé unique associant 3TC/TDF/DOR en 1re ligne de traitement [18]. De plus, le taux d'émergence de résistance aux INNTI en cas d'échec virologique était inférieur dans le bras DOR par rapport au bras EFV [18]. Comparé, dans une étude randomisée en double aveugle, au DRV/r, en association avec 2 INTI, DOR était supérieur sur le plan virologique à DRV/r à S96 [19]. Le taux d'émergence de résistance à DOR au cours des 96 semaines était faible (0,2 %), confirmant ainsi sa puissance antivirale et un risque plus faible d'émergence de résistance par rapport aux autres INNTI.
La trithérapie TDF/3TC/DOR a également été évaluée en relais (switch) chez des patients virologiquement contrôlés, avec une excellente efficacité sur le maintien d'une CV indétectable et une bonne tolérance après 48 semaines. Ceci permet de proposer un traitement simple, bien toléré et sans interaction médicamenteuse à des patients préalablement sous autre INNTI ou IP.

Des essais cliniques de phase 3 associant en bithérapie DOR avec un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse de la même firme pharmaceutique, l'islatravir, sont en cours.

Pharmacocinétique – Interactions

Sur le plan pharmacocinétique, DOR allie les meilleurs atouts des précédents INNTI. Bénéficiant d'une dose quotidienne compatible (100 mg qd) avec la plupart des formulations galéniques de petite taille, d'une bonne biodisponibilité orale et d'une monoprise quotidienne, DOR présente une liaison aux protéines plasmatiques autorisant 24 % de fraction libre disponible pour la pénétration dans les compartiments/réservoirs. Avantage majeur pour cette classe, DOR n'a aucun potentiel inducteur des CYP450, malgré un métabolisme hépatique et une élimination majoritaire sous forme de métabolites glucuroconjugués [20,21]. Ces caractéristiques font de DOR un partenaire recherché comme 2e ou 3e agent des multithérapies ARV.
DOR peut aussi être victime et subir soit l'inhibition soit l'induction enzymatique de comédications (soit des IP, soit de la rifampicine), se traduisant par une majoration des intolérances ou une inefficacité antivirale. DOR n'est pas sensible aux fluctuations de pH intestinal comme l'est RPV avec les anti-acides.

Résistance

DOR présente la caractéristique d'être actif non seulement sur les mutants K103N, mais aussi sur les mutants Y181C et G190A [22]. Son profil de résistance est différent de celui des autres INNTI, avec la mutation F227C dans les rares échecs survenus dans les essais cliniques de phase 3 [23]. L'utilisation plus large de la doravirine devrait permettre de préciser le profil de la résistance de la doravirine.

Tolérance

Les effets indésirables de DOR sont peu fréquents avec, lors des études, un taux d'arrêt inférieur à 2 % après 96 semaines de traitement : essentiellement rash, nausées, douleurs abdominales. DOR n'entraîne pas de modification du profil lipidique.

Conclusion

La classe des INNTI a évolué, avec l'apparition de nouvelles molécules de 2e génération intéressantes en termes de spécificité de profil de résistance :
- EFV et NVP : molécules de 1re génération avec une faible barrière génétique à la résistance et un niveau élevé de résistance croisée ;
- ETR et RPV : molécules de 2e génération actives sur les virus K103N mais avec un niveau élevé de résistance croisée ;
- DOR : molécule de 2e génération avec un profil d'activité différent de celui d'ETR et RPV (active sur les virus Y181C) présentant un profil de résistance distinct.

Liens d'intérêt
C. Charpentier a reçu des honoraires de Gilead Sciences, MSD, Janssen-Cilag et ViiV-Healthcare. G. Peytavin a reçu des financements de recherche ou des honoraires de Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare. François Raffi a reçu des financements de recherche ou des honoraires pour expertise de Gilead Sciences, Janssen, Merck, MSD, ViiV Healthcare.

Références

[1] Lamorde M, Wang X, Neary M, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. *Clin Infect Dis* 2018;67:785-90.

[2] Cournil A, Kouanfack C, Eymard-Duvernay S, *et al*. Dolutegravir versus an efavirenz 400 mg-based regimen for the initial treatment of HIV-infected patients in Cameroon: 48-week efficacy results of the NAMSAL ANRS 12313 trial. HIV Glasgow. 28-31 October 2018. Glasgow, UK. Oral abstract O342.

[3] Weiss J, Rose J, Storch CH, *et al.* Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:238-45.

[4] Weiss J, Theile D, Ketabi-Kiyanvash N, *et al*. Inhibition of MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, and MRP3/ABCC3 by nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2007;35:340-4.

[5] Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, *et al*. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.

[6] Delaugerre C, Rohban R, Simon A, *et al*. Resistance profile and cross-resistance of HIV-1 among patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *J Med Virol* 2001;65:445-8.

[7] van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, *et al.* Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.

[8] Calmy A, Vallier N, Nguyen A, *et al.* Safety and efficacy of once-daily nevirapine dosing: A multicohort study. *Antivir Ther* 2009;14:931-8.

[9] Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, *et al*. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: Pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009;23:2289-300.

[10] Lê MP, Valantin MA, Assoumou L, *et al.* Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between etravirine and raltegravir using an original approach based on drug metabolism, protein binding, and penetration in seminal fluid: A pharmacokinetic substudy of the ANRS-163 ETRAL Study. *Pharmacotherapy* 2019; 39:514-20.

[11] Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, *et al*. Resistance profile of etravirine: Combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS* 2010;24:503-14.

[12] Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, *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;378:238-46.

[13] Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.

[14] Lê MP, Belarbi L, Chaix ML, *et al*. Penetration and antiviral efficacy of total and unbound maraviroc, raltegravir and rilpivirine in both female and male genital fluids from HIV-positive patients receiving regimens containing these antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3167-71.

[15] Rimsky L, Van Eygen V, Hoogstoel A, *et al*. 96-Week resistance analyses of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1-infected adults from the ECHO and THRIVE Phase III trials. *Antivir Ther* 2013;18:967-77.

[16] Lambert-Niclot S, Charpentier C, Storto A, *et al*. Prevalence of pre-existing resistance-associated mutations to rilpivirine, emtricitabine and tenofovir in antiretroviral-naive patients infected with B and non-B subtype HIV-1 viruses. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1237-42.

[17] Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1499-510.

[18] Orkin C, Squires KE, Molina JM, *et al*. Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68:535-44.

[19] Molina JM, Squires K, Sax PE, *et al*. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e211-e20.

[20] Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, *et al*. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther* 2015;20:397-405.

[21] Sanchez RI, Fillgrove KL, Yee KL, *et al*. Characterization of the absorption, distribution, metabolism, excretion and mass balance of doravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in humans. *Xenobiotica* 2019;49:422-32.

[22] Lai MT, Feng M, Falgueyret JP, *et al*. In vitro characterization of MK-1439, a novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1652-63.

[23] Lai MT, Xu M, Ngo W, *et al*. Characterization of doravirine-selected resistance patterns from participants in treatment-naïve phase 3 clinical trials. 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, The Netherlands, 23-27 July 2018. Abstract THPDB01.

Les inhibiteurs de la protéase

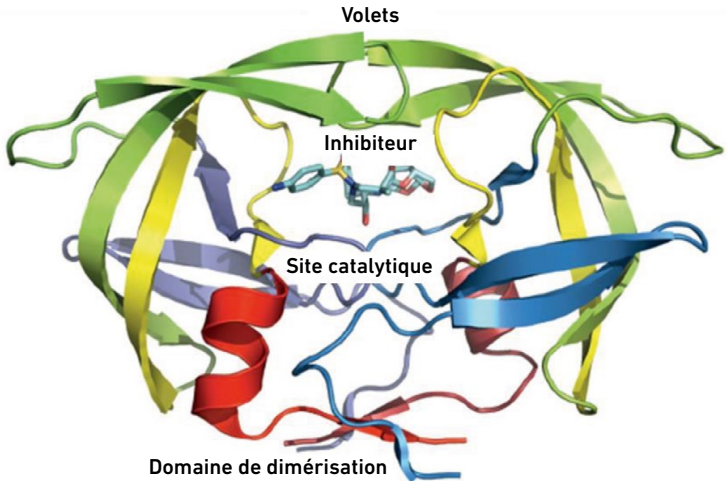
Christine Katlama, Sidonie Lambert-Niclot, Gilles Peytavin

En 1996, l'arrivée de la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) puissants et actifs sur les virus résistants aux INTI, a marqué le début de l'ère des *Highly Active Antiretroviral Therapies* (HAART) qui vont permettre d'obtenir l'indétectabilité de la charge virale, la restauration immunitaire et l'effondrement des infections opportunistes et de la mortalité.

Mécanisme d'action

Tous les IP actuellement disponibles sont des peptidomimétiques qui se lient compétitivement au site actif de la protéase (*figure 1*). Le rôle de la protéase est de cliver les précurseurs comme les poly protéines Gag et GagPol pour donner naissance aux protéines fonctionnelles du VIH. Les IP bloquent donc la phase tardive de la maturation virale. La protéase ne pouvant plus cliver les précurseurs, les nouveaux virus seront donc immatures et non infectieux. Les IP sont actifs sur les VIH-1 et 2.

Figure 1 Structure de la protéase avec un inhibiteur



Pharmacologie

Les IP sont des molécules de faibles masses molaires, liposolubles, d'où une biodisponibilité orale modérée améliorée par une prise avec le repas. Ils partagent aussi une importante variabilité pharmacocinétique (PK) inter et intra-individuelle, une forte liaison aux protéines plasmatiques limitant leur diffusion dans les compartiments profonds, et un métabolisme *via* les CYP450 3A4 favorisant les interactions médicamenteuses mais autorisant aussi l'amélioration de leurs profils PK par l'association au RTV (*tableau 1*). Ainsi, la pénétration dans le liquide cérébrospinal est modeste : DRV > ATV > LPV.

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase
ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

INI : Inhibiteurs d'intégrase
BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5
MVC : maraviroc

Le principe du boost d'un IP par RTV repose sur un puissant effet inhibiteur des isoenzymes du cytochrome P450 (en particulier le CYP3A4) et des transporteurs d'efflux, localisés principalement aux niveaux intestinal et hépatique. RTV d'abord, puis COBI, potentialisent l'exposition plasmatique de l'IP en inhibant les cytochromes. Cet effet inhibiteur du RTV peut être utilisé pour nuancer l'effet inducteur enzymatique d'un autre agent sur un IP et rendre possible leur association (exemple DRV et ETR). Les IP sont de grands pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses (cf. *chapitre spécifique*). Le RTV ne doit pas être utilisé avec la rifampicine.

Le COBI, contrairement au RTV, n'a pas d'effet inducteur sur les enzymes ou les protéines de transport [1]. Il convient de vérifier, lors du passage du RTV au COBI, les dosages des molécules associées, éventuellement ajustées pour pallier l'effet inhibiteur du RTV. À titre d'exemple, si l'interaction est négligeable entre DRV/r et dabigatran, l'association DRV/c est contre-indiquée en raison du risque de majoration des expositions plasmatiques de dabigatran (+ 127 %) [2].
La mesure des concentrations plasmatiques des IP et l'adaptation des doses soit de l'IP soit du RTV associé peuvent permettre de réduire une toxicité ou maximiser leurs performances vis-à-vis de virus extrêmement mutés [3].

Tableau 1 Caractéristiques chimiques et pharmacologiques des principaux inhibiteurs de protéase

DCI (Abréviation)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Ritonavir (RTV)	Cobicistat (Cobi)
Princeps	REYATAZ® 150-200-300 mg gel	PREZISTA® 75-150-400-600-800 mg cp pellic 100 mg/mL susp buv	NORVIR® 100 mg cp pellic Poudre 100 mg/sachet	TYBOST®* 150 mg cp
Co-formulation	EVOTAZ®* (ATV/c) 300/150 mg qd	REZOLSTA® (DRV/c) SYMTUZA®* (DRV/c/FTC/TAF)*	KALETRA® (LPV/r)	GENVOYA® (EVG/c/FTC/TAF) STRIBILD® (EVG/c/FTC/TDF)
Générique	Oui	Oui	Oui	Non
Doses adultes (mg/j)	400 mg qd 300/100 mg qd	600/100 mg bid 800/100 mg qd	100 mg qd bid selon l'IP associé et contexte	150 mg qd avec d'ATV 300 mg qd ou DRV 800 mg qd
Doses enfants (mg/kg/j)	À partir de 6 ans ATV/2 – ⩾ 15 à < 35 kg : 200/100 mg qd – ⩾ 35 kg : 300/100 mg qd	De 3 à 17 ans et > 15 kg, DRV/r selon naïfs ou prétraités : – 15-40 kg = 600/675 mg qd ou 375/450 mg bid – ⩾ 40 kg : dose adulte	⩾ 2 ans (comme potentialisateur PK d'un autre IP)	⩾ 18 ans
Biodisponibilité orale	57–86 % augmente avec repas	82 % meilleure avec repas	60 – 75 % meilleure avec repas	non réalisé
Tmax	2,0 – 5,0 h	2,5 – 4,0 h	4,0 h	4,0 h
Liaison protéines plasma	86 %	95 %	98 – 99 %	97 % – 98 %

** Non commercialisé en France.*

Tableau 1 (Suite)

DCI (Abréviation)	Atazanavir (ATV)	Darunavir (DRV)	Ritonavir (RTV)	Cobicistat (Cobi)
Demi-vie plasmatique	6,5 h (non boosté) 8,6 – 12,0 h (boost)	15,0 h (avec RTV) 9,4 h (avec Cobi)	3,0 – 5,0 h	3,0 – 4,0 h
Distribution	Rapport LCR/plasma = 0,0021-0,0226 Rapport liquide séminal/plasma = 0,11-4,42 Rapport fluide cervico-vaginal/plasma = 0,18-0,33	Liquide séminal/plasma = 0,11-0,17 Fluide cervico-vaginal/plasma = 1,5 Tissu rectal/plasma = 2,7	LCR/plasma = 0,0-0,52 Liquide séminal/plasma < 0,04-0,07 Fluide cervico-vaginal/plasma = 0,26-0,81 Tissu rectal/Plasma = 27	Non réalisé
Métabolisme	Principalement *via* CYP3A4 puis glucuroconjugaison Inhibiteur de CYP3A4, 2C8 et UGT1A1	Principalement *via* CYP450 3A4 puis glucuroconjugaison Inhibiteur de CYP3A4, 2D6	Substrat du CYP3A et plus faible du CYP2D6 et inhibiteur de 3A et 2D6 Inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou de l'UGT1A1	Substrat et inhibiteur puissant irréversible du CYP3A Substrat et faible inhibiteur du CYP2D6 Non inducteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou de l'UGT1A1
Transporteurs	Substrat de P-gp, MRP et BCRP Inhibiteur de P-gp, MRP et OATP Inducteur de P-gp et de MRP1	Substrat de P-gp Inhibiteur de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1, OATP1B3 Inducteur de CYP2C9 et 2C19	Substrat de P-gp et MRP1 Inhibiteur de P-gp, MRP1, OATP-C et BCRP Inducteur de l'expression de MRP1	Substrat d'OCT2 Inhibiteur de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 et OATP1B3
Élimination	20 % selles et 7 % urines	41 % selles et 8 % urines	86 % selles	86 % selles et 8 % urines

Profil de résistance des IP *(tableau 2)*

L'émergence de la résistance aux IP se caractérise par l'accumulation de mutations primaires ou majeures et de mutations secondaires ou compensatoires. Les mutations majeures ont un effet important sur la diminution de sensibilité du virus à l'antirétroviral (ARV) concerné. Les mutations secondaires peuvent renforcer la résistance ou améliorer la capacité réplicative du virus.
Généralement, chaque inhibiteur sélectionne une signature de certaines mutations primaires et un profil caractéristique de mutations compensatoires. Les IP étant souvent relativement proches d'un point de vue biochimique, il existe une résistance croisée entre les mutations.

Tableau 2 Profil de résistance des inhibiteurs de protéase

	Lopinavir	Atazanavir	Darunavir
Mutations associées à la résistance	– Au moins 4 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M – I47A – L76V	– Au moins 3 mutations parmi : L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M – I50L – N88S	Au moins 4 mutations (600/100 mg BID) ou 2 mutations (800/100 mg QD) parmi : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V

Algorithme ANRS (catégorie résistance, version 29, Novembre 2018).

Efficacité – Résistance – Tolérance

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Le LPV/r, longtemps chef de file des IP, s'est révélé plus efficace et mieux toléré que l'indinavir ou le saquinavir à la fois chez des patients naïfs ou des patients en échec.

- Il a été aussi la première molécule à montrer son efficacité en monothérapie sous certaines conditions, que ce soit en initiation (Essai MONARK) ou en switch (KALESOLO, Kalmo), avec une résistance rare en cas de rebond.
- C'est encore le LPV/r combiné à 3TC qui a pour la première fois, dans l'essai GARDEL, démontré la non-infériorité d'une bithérapie par rapport à une trithérapie [4]. Pareillement, cette bithérapie maintient très efficacement la suppression virale en stratégie de maintenance, avec plus de 95 % de succès [5]. Le LPV peut entraîner des troubles digestifs avec diarrhée (12 à 25 % des cas), nausées/vomissements (6 à 30 % des cas), hyperlipidémie.

LPV reste une molécule largement utilisée, peu coûteuse, disponible dans le monde entier, avec un recul long de son utilisation. Son remplacement par DRV, effectif dans les pays du Nord, devrait intervenir progressivement au Sud.
Doté d'une barrière génétique à la résistance élevée, comme les autres IP utilisés actuellement, la sélection de mutations de résistance dans un échec de première ligne est rare. Au moins 4 mutations sont nécessaires pour conférer une résistance au LPV

(*tableau 2*). D'autres voies de résistance du VIH existent, telles la sélection de la L76V [6] ou de la I47A [7].

Atazanavir (ATV)

ATV est un azapeptide qui peut s'utiliser boosté ou non par RTV. ATV est métabolisé par le système UGT1A1. À ce titre, il a un effet boost sur les INI tels que RAL ou DTG, par le biais de l'inhibition du métabolisme de ces derniers sur l'UGT1A1. Cette propriété, qui permet de multiplier par deux la concentration de DTG en association avec ATV 200 mg, est utile en pratique pour s'assurer d'une concentration élevée d'INI, en particulier en cas de résistance. Comme pour LPV, la résistance à ATV nécessite l'accumulation d'au moins 3 mutations (*tableau 2*) dont certaines sont communes à la résistance au LPV, ce qui implique une certaine résistance croisée. Les mutations majeures à ATV sont : I50L, I84V et N88S [8].

- L'essai CASTLE a montré la non-infériorité de l'ATV/r (300 mg/100 mg) en une fois par jour par rapport au LPV/r (400 mg/100 mg x 2 par jour), chacune des molécules combinées à TDF/FTC dans des populations dont les charges virales initiales sont élevées [9].
- Le vaste essai nord-américain ACTG 5257 comparant trois stratégies de trithérapie combinant 2 INTI avec ATV/r *vs* RAL *vs* DRV/r (600 patients dans chaque bras) démontre un taux d'échec non différent entre les 3 stratégies à S96, avec 12,6 %, 9,0 % et 14,9 % respectivement pour les bras ATV/r, RAL et DRV/r. En revanche, la tolérance de l'ATV était moins bonne (ictère), alors que celle des deux autres stratégies était équivalente. En combinant efficacité et tolérance, la stratégie avec le RAL s'est avérée la plus performante [10].
- L'étude ARIA [11] a montré, chez des femmes initiant un traitement ARV, la supériorité de la stratégie DTG/ABC/3TC comparée à ATV/r + TDF/FTC, avec à la fois une supériorité en termes d'efficacité (taux de suppression virologique à S48 de 82 % *vs* 71 %) et de tolérance.
- L'étude WAVES [12] a démontré, chez des femmes VIH naïves de traitement, une efficacité comparable de la trithérapie comportant TDF/FTC plus EVG/c ou ATV/r (à S48, taux de suppression virologique : 87 % avec EVG/c et 81 % avec ATV/r avec une tolérance un peu moins bonne).
- Plusieurs études d'allègement ont démontré l'efficacité de la bithérapie ATV/r + 3TC, avec un maintien de la suppression virologique comparable à celui de la trithérapie. (cf. *chapitre « Stratégies d'allègement thérapeutique »*).

L'ATV peut entraîner une hyperbilirubinémie, en général liée à des concentrations plasmatiques élevées, et des lithiases microcristallines liées à une précipitation de l'ATV. En revanche, l'ATV n'a été associé, dans aucune étude, à un sur-risque cardiovasculaire.

Darunavir (DRV)

Chef de file de la classe, le DRV est l'IP le plus utilisé dans les pays sans restriction d'accès, en raison de son efficacité et de sa barrière génétique à la résistance particulièrement élevée. Les modalités d'utilisation figurent dans le *tableau 1*.

Le DRV présente la plus haute barrière génétique de la classe, expliquant une activité antirétrovirale conservée contre des souches virales très mutées sur le gène de la

protéase. En outre, la sélection de mutations de résistance au DRV, en cas d'échec ou de rebond, est rare, tant chez les patients naïfs que chez les patients prétraités [13]. La réponse au DRV est corrélée au nombre de mutations présentes, avec un impact négatif de la I47V, I50V, I54M, L76V et I84V, et un impact positif d'autres mutations comme la V82A [14]. La présence d'au moins 2 ou 4 mutations, en fonction du dosage (DRV/r 800/100 mg QD ou 600/100 mg BID respectivement) est nécessaire pour conférer une résistance (*tableau 2*).

- L'étude ARTEMIS [15] chez des patients naïfs a démontré la non-infériorité du DRV/r comparé au LPV/r en association avec TDF/FTC, avec un taux de suppression virologique à S48 de 84 % pour le DRV/r (n = 343) *vs* 78 % pour LPV/r (n = 346). Le DRV/r s'est révélé supérieur en cas de charge virale > 100 000 copies et à long terme (succès DRV 79 % *vs* 71 % avec LPV/r). Aucune résistance n'a été détectée en cas d'échec. La tolérance du DRV/r s est révélée meilleure que celle du LPV/r.
- L'étude FLAMINGO [16], comparant le DTG au DRV/r combinés à 2 INTI chez 488 patients naïfs de traitement ARV, démontre une supériorité virologique à S96 du DTG par rapport à DRV/r, due à un taux de succès virologique plus important de DTG en cas de charge virale initiale > 100 000 copies/mL, ainsi qu'à un nombre moindre d'arrêts de la molécule dans le bras DTG (3 %) comparé à DRV/r (6 %).
- Enfin, plus récemment, l'essai DRIVE – FORWARD [17] a démontré chez 1 027 patients naïfs de traitement ARV une performance équivalente du DRV/r comparée à DOR avec, à S48, une charge virale indétectable chez 321 (84 %) des patients du bras DOR et 306 (80 %) du bras DRV/r.
- La combinaison DRV/c 800 mg/150 mg s'est révélée bioéquivalente à DRV/r 800 mg/100 mg chez des volontaires sains, en termes de concentration maximale et aire sous courbe [18]. En revanche, la concentration minimum (C_{min}) de DRV/c était de 31 % inférieure à celle obtenue avec DRV/r. Le DRV/c associé au TAF/FTC se révèle aussi efficace que le maintien d'un IP boosté par RTV dans l'étude de switch EMERALD, avec plus de 90 % de taux de succès virologique [19].
- Le DRV a démontré son efficacité en bithérapie avec 3TC en initiation de traitement comme en stratégie de maintenance (cf. *chapitre « Stratégies d'allègement thérapeutique »*).
- Le DRV est une molécule de choix dans la gestion de l'échec thérapeutique, compte tenu de sa haute barrière génétique à la résistance et de son activité le plus souvent conservée sur des virus résistants à plusieurs classes. L'étude Titan [20] permet d'affirmer la supériorité du DRV par rapport au LPV chez des patients en échec virologique, avec des taux de réponse virologique (ARN VIH < 400 copies/mL) de 77 % *vs* 68 %, respectivement.
- Enfin, le DRV/r (800/100 mg) une fois par jour est aussi efficace que le DRV/r 600 /100 mg x2 sur des virus sauvages.

Ces études ont permis de valider le DRV/r 800/100 mg en une fois par jour dans toutes les stratégies, y compris en échec lorsque le DRV est sensible.

Le DRV peut entraîner un rash cutané généralement modéré et limité ; ceci peut s'accompagner d'élévations des transaminases avec fébricule et nécessiter l'interruption du traitement. Comme avec tous les IP, les modifications lipidiques sont fréquentes, notamment lors de la co-administration avec RTV. Dans l'étude ACTG A5257, la probabilité de développer un syndrome métabolique était équivalente dans les 3 groupes,

et un élargissement du périmètre abdominal était plus marqué à S96 dans le groupe recevant RAL que dans le groupe recevant DRV/r (P ⩽ 0,02) [21].
La cohorte observationnelle DAD [22] suggère un sur-risque cardiovasculaire associé au DRV. Les résultats d'une étude cas-témoin puissante, réalisée dans la base hospitalière française (FHDH) sur 408 cas d'infarctus du myocarde et 1 250 contrôles ne confirment pas ces données [23].

Conclusion

Même s'ils ont souvent perdu leur place de 3e agent préféré en initiation de traitement au profit des INI, les IP, et en particulier le DRV, constituent une classe très solide d'ARV, indispensables partenaires d'un traitement antirétroviral qui doit assurer une indétectabilité toute la vie. Leur robustesse virologique, leur souplesse pharmacologique avec l'utilisation possible de dosages plus faibles, leur efficacité dans des stratégies allégées en bithérapie IP + 3TC, constituent des atouts pour aller vers une adaptation plus grande des traitements ARV à l'individu.

Liens d'intérêt
C. Katlama a reçu des subventions de recherche et honoraires pour expertises de MSD, ViiV, Janssen. S. Lambert-Niclot a participé à des réunions scientifiques et des congrès grâce au soutien de ViiV et Gilead. G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites.

Références

[1] Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, *et al*. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* 2016;711755-8.

[2] Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, *et al.* Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal p-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamic disposition of dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(11).

[3] Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, *et al*. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:594-600.

[4] Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, *et al.* Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, noninferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-80.

[5] Arribas JR, Girard PM, Landman R, *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.

[6] Young TP, Parkin NT, Stawiski E, *et al.* Prevalence, mutation patterns, and effects on protease inhibitor susceptibility of the L76V mutation in HIV-1 protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4903-6.

[7] De Mendoza C, Valer L, Bacheler L, *et al.* Prevalence of the HIV-1 protease mutation I47A in clinical practice and association with lopinavir resistance. *AIDS* 2006;20:1071-4.

[8] Lambert-Niclot S, Grude M, Chaix ML, *et al.* Emerging resistance mutations in protease inhibitor naive patients failing atazanavir based regimen (ANRS multicenter observational study). *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2147-51.

[9] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, *et al*. CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-32.

[10] Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, *et al.* Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor sparinantiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med* 2014;161:461-71.

[11] Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, *et al.* Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): Week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV* 2017;4:536-46.

[12] Squires K, Kityo C, Hodder S, *et al.* Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): A randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016;3:410-20.

[13] Spagnuolo V, Castagna A, Lazzarin A. Darunavir for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1149-63.

[14] De Meyer S, Descamps D, Van Baelen B, *et al.* Confirmation of the negative impact of protease mutations I47V, I54M, T74P and I84V and the positive impact of protease mutation V82A on virological response to darunavir/ritonavir. *Antivir Ther* 2009;14(Suppl 1):A147.

[15] Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, *et al*. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. (ARTEMIS). *AIDS* 2009;23:1679-88.

[16] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, *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. *Lancet HIV* 2015;2:e127-36.

[17] Molina JM, Squires K, Sax PE, *et al.* Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e211-e220.

[18] Eron JJ, Orkin C, Gallant J, *et al.* A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* 2018;32:1431-42.

[19] Orchin C, Molina JM, Negredo E *et al*. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): A phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;1:e23-24.

[20] Madruga JV, Berger D, McMurchie M, *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49-58.

[21] Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, *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;60:1842-51.

[22] Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, *et al.* Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: The D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018;5:291-300.

[23] Costagliola D, Potard V, Lang S, *et al*. Is the risk of myocardial infarction in PLHIV associated with atazanavir or darunavir? A nested case-control study within the French Hospital Database on HIV. *J Infect Dis* 2019;jiz481.

Les inhibiteurs de l'intégrase

Charlotte Charpentier, Gilles Peytavin, Lise Cuzin

Introduction

Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH (INI) constituent une classe majeure de l'arsenal thérapeutique en 2020. Environ 12 ans après la commercialisation de RAL, cette nouvelle classe propose cinq composés, actifs sur VIH-1 comme sur VIH-2, destinés aussi bien à la voie orale que parentérale (« Long Acting » en *IM*), au traitement de l'infection par le VIH qu'à la prophylaxie pré-exposition (PrEP), en développement, en composé simple comme en combinaison fixe, en bi- ou mono-prise quotidienne, associés soit avec des INTI en bi- ou tri-thérapie soit avec un INNTI en bithérapie. Les INI ont fait leur entrée dans toutes les recommandations mondiales, de l'initiation aux lignes ultérieures.

Caractéristiques physicochimiques

Les INI sont des molécules chimiques de petites tailles (masse molaire < 500 g/mol) et liposolubles (halogénées et multi-cycles) (*figure 1*). Les structures chimiques respectives des différents INI ont toutes été développées pour permettre la chélation soit de Mn^{2+} soit de Mg^{2+}, cofacteurs métalliques indispensables aux réactions aboutissant à leur intégration dans le génome de la cellule-hôte. Cependant, la chélation de cations divalents par le groupement dicétonique de l'INI peut aussi se produire à l'échelon intestinal et provoquer une diminution de la biodisponibilité orale de l'INI. Seule l'administration à distance des deux produits (par exemple INI en premier puis cation divalent au moins 2 heures après) peut éviter l'interaction.

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase

ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

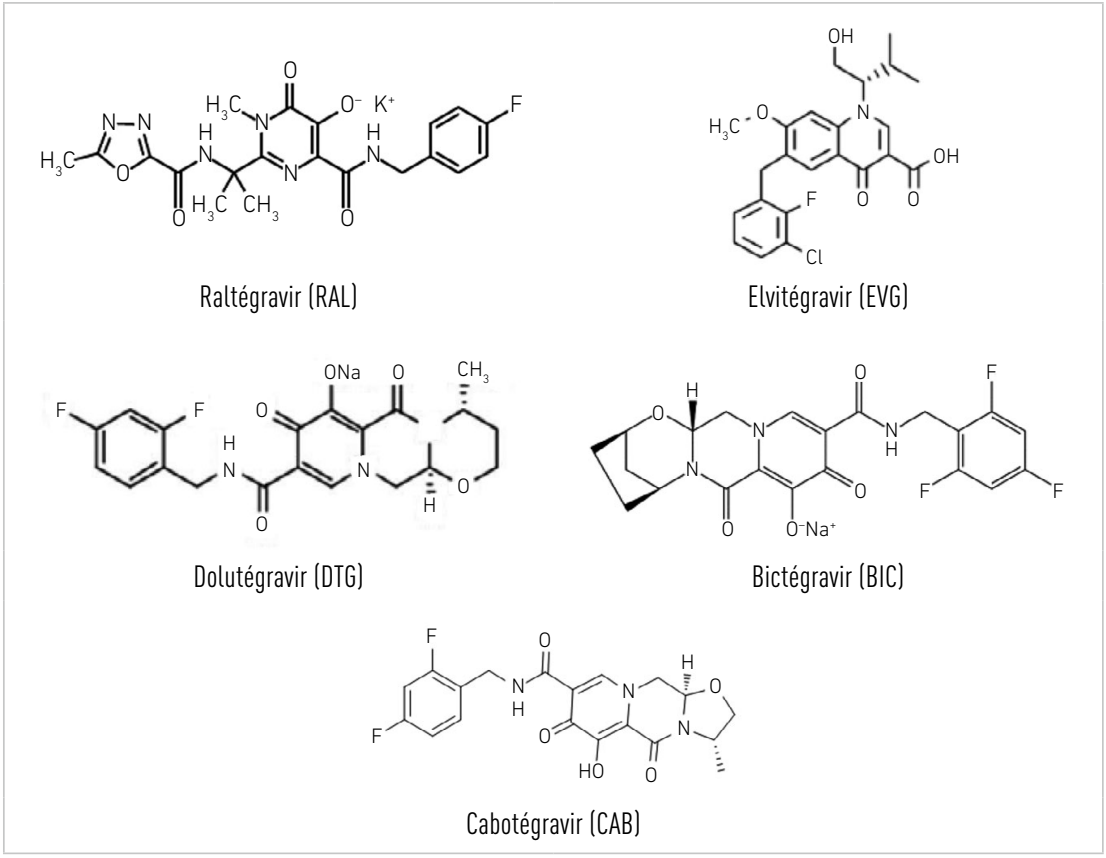
INI : Inhibiteurs d'intégrase

BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5

MVC : maraviroc

Figure 1 Formules chimiques développées des principaux INI



Mécanisme d'action

L'intégration dans le génome de la cellule hôte comporte plusieurs étapes : une première dite de préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin (*3'-processing*) puis de formation et d'import du complexe de pré-intégration dans le noyau de la cellule, suivie de l'étape d'intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin). Les INI disponibles ciblent cette dernière étape de transfert de brin, en se liant au complexe enzyme/ADN viral au niveau du site catalytique de l'intégrase. Ce motif permet la liaison aux cations divalents indispensables à l'activité de l'enzyme. Les INI sont actifs sur le VIH-2. Ils entraînent une décroissance rapide de la charge virale plasmatique conduisant plus rapidement à son indétectabilité que les INNTI ou les IP.

Efficacité

RAL et **EVG**, INI de première génération, ont montré des efficacités similaires chez les patients multi-traités, mais naïfs d'INI.

RAL a révolutionné la prise en charge des patients en échec à la fin des années 2000 avec un impact virologique majeur : réduction médiane de la charge virale de -1.87 $\log_{10}$ copies/mL en 24 semaines chez les patients en échec virologique avec résistances aux traitements préexistants [1]. Développé secondairement, EVG s'est montré non inférieur à RAL chez le même type de patients [2]. En initiation de traitement, les deux molécules ont montré des taux de succès de l'ordre de 80 %, non-inférieurs à EFV [3,4] et à ATV boosté par

RTV [5]. La rapidité de décroissance de charge virale, 90 % des patients débutant un premier traitement avec RAL atteignant une charge virale inférieure à 400 copies/mL à la quatrième semaine [6], est un atout spécifique de cette classe. Les deux molécules peuvent également être utilisées en relais d'un traitement par IP [7,8] ou d'un INNTI, permettant des simplifications de traitement avec maintien de l'efficacité virologique [9]. L'utilisation de RAL en une seule prise quotidienne est désormais possible à la dose de 1 200 mg/j [10]. RAL s'est révélé efficace en bithérapie avec DRV en initiation de traitement (essai ANRS143-NEAT 001) et en switch avec ETR (essai ANRS163-ETRAL) (cf. *chapitre « Stratégies d'allégement »*).

DTG est le chef de file actuel des INI, disponible en comprimé unique ou combiné en tri- ou bithérapie (*tableau 1*). DTG est efficace, à la dose de 50 mg × 2/j, chez des patients avec des virus résistants à RAL [11]. Dans l'essai SINGLE [12], DTG associé à 3TC et ABC s'est montré supérieur à l'association TDF/FTC/EFV chez des patients naïfs de traitement antirétroviral (ARV), avec un taux de suppression virologique de 87,9 % à la semaine 48 (60 % des patients ayant atteint l'indétectabilité à la semaine 4), *vs* 80,7 % dans le bras TDF/FTC/EFV (422 patients par groupe, ITT Snapshot). Comparé à DRV/r (242 patients dans chaque groupe) dans l'essai FLAMINGO, la trithérapie comprenant deux INTI/DTG s'est montrée supérieure, chez des patients naïfs d'ARV, avec un taux de succès (charge virale < 50 copies/mL) de 80 % dans le groupe DTG *vs* 68 % dans le groupe traité par DRV/r [13]. Fait remarquable, en cas d'échec virologique aucune mutation de résistance aux INI n'a émergé avec DTG.

Son efficacité antivirale et sa barrière génétique élevée à la résistance ont conduit à évaluer DTG dans des stratégies de bithérapie en switch et en initiation (cf. *chapitre « Stratégies d'allègement »*). La bithérapie DTG + RPV (essais SWORD) comme la bithérapie DTG/3TC (essai TANGO) permettent de maintenir des taux de suppression virologique de 95 % et de 93 % respectivement, comparables à la poursuite de la trithérapie en cours [14]. Enfin, les essais GEMINI [15] chez plus de 1 400 patients démontrent sans équivoque l'efficacité très superposable de la bithérapie DTG/3TC en première ligne de traitement, avec des taux de suppression virologique de 91 % *vs* 93 % avec la trithérapie 2 INTI/DTG.

BIC est disponible uniquement en association à FTC et TAF. Son efficacité en initiation de traitement est similaire aux trithérapies avec DTG, avec des taux de succès de 89 % dans le bras BIC et 93 % dans le bras DTG à la semaine 48 (différence non significative) [16]. L'association TAF/FTC/BIC est efficace en relais d'une trithérapie avec IP boosté [17] ou en relais de ABC/3TC/DTG [18]. La formulation de BIC en un comprimé unique de trithérapie ne permet pas son utilisation en dose double en cas de résistance à EVG ou RAL, ni de bithérapie. Cependant, ce comprimé comportant des molécules robustes virologiquement permet son utilisation immédiate dès le diagnostic. En effet, aucune des molécules associées ne nécessite de précaution d'emploi particulière, en dehors de la grossesse.

Tableau 1 Caractéristiques des principaux INI [36-41]

DCI (Abréviation)	Raltégravir (RAL)	Elvitégravir (EVG)	Dolutégravir (DTG)	Bictégravir (BIC)	Cabotégravir (CAB)
Princeps	ISENTRESS® 400-600 mg cp ISENTRESS® 25-100 mg cp ISENTRESS® 100 mg /sachet	VITEKTA® 85-150 mg cp* à utiliser avec RTV ou cobicistat	TIVICAY® 10-25-50 mg cp TIVICAY® 5 mg cp	Bictégravir non disponible BIKTARVY® (TAF/FTC/BIC)	Cabotégravir 10-30-60 mg cp Cabotégravir 400 mg/2 ml IM
Co-formulation	Non	GENVOYA® (TAF/FTC/EVG/c) STRIBILD® (TDF/FTC/EVG/c)	TRIUMEQ® (ABC/3TC/DTG) JULUCA® (DTG/RPV) DOVATO® (DTG/3TC)	Non	
Générique	Non	Non	Non		Non
Doses adultes (mg/j)	400 mg bid 1200 mg qd	1 cp/j	1 cp/j	1 cp/j	initiation : 30 mg /j per os pdt 1 mois maintenance : 400 mg IM/mois
Doses enfants (mg/kg/j)	3-6kg : 25 à 30 mg bid 6-11 kg : 40 à 60 mg bid 11-20 kg : 100 mg-150mg bid 25-40 kg : 100-200 mg bid ≥ 40 kg : 300 mg bid	≥ 6 ans et ≥ 25 kg : 1 cp/j	TRIUMEQ® et DOVATO® : ≥ 12 ans et ≥ 40 kg : 1 cp/j JULUCA® : sécurité et efficacité non évaluées < 18 ans	Sécurité et efficacité non évaluées < 18 ans	Non indiqué

Tableau 1 (Suite)

DCI (Abréviation)	Raltégravir (RAL)	Elvitégravir (EVG)	Dolutégravir (DTG)	Bictégravir (BIC)	Cabotégravir (CAB)
Biodisponibilité orale	Non établie Sans contrainte alimentaire	Non établie avec cobicistat Avec nourriture	Non établie DTG/RPV avec nourriture	71 – 88 % Sans contrainte alimentaire	Non établie
Tmax	3 h	4 h (EVG) et 3 h (COBI)	2-3 h	2-4 h	
Liaison protéines plasmatiques	83 %	98-99 %	> 99 %	> 99 %	> 99 %
Demi-vie plasmatique	9 h	12,9 h	14 h	17,8 h (15,5-20,5 h)	40 h (*per os*)
Distribution	Rapport conc LCR/plasma 3 – 5,8 %	Tres bon quotient inhibiteur : ganglions, iléon, rectum	Conc séminal/plasma = 7 % et rectal/plasma = 17 % DTG LCR = Conc DTG libre plasma > IC50		
Métabolisme	UGT1A1	85 % *via* CYP3A4 15 % *via* UGT1A1	15 % *via* CYP3A4 85 % *via* UGT1A1	50 % *via* CYP3A4 50 % *via* UGT1A1	< 10 % *via* CYP3A4 90 % *via* UGT1A1
Transporteurs		Substrat de OATP1B1/B3	Substrat de P-gp et BCRP Inhibiteur de OCT2 et MATE1	Substrat de P-gp et BCRP ; Inhib.de OCT2 et MATE1	Substrat de P-gp et BCRP Inhibiteur de OCT2 et MATE1
Élimination	Fèces (51 %) et urines (32 %) Rénale (RAL 9 % et G-RAL 23 %)	Fèces (95 %) et urines (7 %)	Fèces (53 %) et urines (32 %)	Fèces (60 %) et urines (35 %)	Fèces (60 %) et urines (27 %)

Selon algorithme ANRS Version 29.

CAB est actuellement développé dans une formulation à longue durée d'action. Son efficacité en association avec RPV en injections *IM* profondes, après une période d'induction par voie orale, a été démontrée, avec plus de 90 % de patients présentant une charge virale inférieure à 50 copies/mL à la semaine 96 dans des essais de phase 2 [19] et à 48 semaines dans des essais de phase 3 [20,21]. Des études cliniques sont en cours pour évaluer la tolérance et l'efficacité de CAB en PrEP [22].

Résistance

Les mutations de résistance associées aux INI se situent dans le domaine catalytique de l'intégrase. RAL et EVG ont une faible barrière génétique à la résistance (*tableau 2*). Trois mutations majeures ont été décrites pour RAL (codons 143, 148 et 155) [23], qui impactent toutes très fortement la capacité réplicative virale ; des mutations secondaires, dites compensatrices, sont rapidement sélectionnées (codons 92, 97 et 140). Les profils de résistance habituels en cas d'échec à RAL sont les mutants N155H/S et le virus double-mutant 140 + 148 [24,25]. En cas d'échec, EVG sélectionne principalement les mutations E92Q et N155H/S [26]. La résistance croisée avec RAL est élevée.

DTG, INI de deuxième génération, a une activité relativement conservée sur les mutants 143 et 155, contrairement au double-mutant 140 + 148 dont la sensibilité phénotypique est diminuée pour DTG [11]. Ceci justifie de doubler la dose de DTG (50 mg × 2) en cas d'échec antérieur à un INI de première génération. DTG présente une barrière génétique élevée à la résistance : aucune sélection de mutation ni dans l'intégrase ni dans la transcriptase inverse, n'a été observée en cas d'échec à DTG chez les patients naïfs d'ARV [12,13,28]. Cependant, quelques cas de sélection de la mutation R263K ont été décrits, seule mutation « signature » détectée à ce jour pour DTG. Cette mutation R263K entraîne une faible augmentation du niveau de résistance et impacte fortement la capacité réplicative virale.

BIC possède, comme DTG, une barrière génétique élevée à la résistance avec aucune sélection de mutation dans l'intégrase en cas d'échec dans les essais chez les patients naïfs d'ARV. Sa structure, très voisine de celle du DTG, doit faire envisager un niveau élevé de résistance croisée. Le recul manque encore pour évaluer plus précisément le profil de résistance de BIC.

La barrière génétique à la résistance de CAB semble intermédiaire entre celle des INI de première génération et de deuxième génération avec la sélection de mutation en position 148 rapportée en cas d'échec virologique. Ce virus mutant 148 présentant un niveau de résistance phénotypique plus élevé à CAB qu'à DTG.

Tableau 2 Profils de résistance associés aux inhibiteurs d'intégrase

DCI (Abréviation)	Raltégravir (RAL)	Elvitégravir (EVG)	Dolutégravir (DTG)	Bictégravir (BIC)	Cabotégravir (CAB)
Mutations	T66K E92Q G118R F121Y G140A/S, Y143A/C/G/H/R/S Q148E/G/H/K/R V151L N155H/S/T E157Q S230R R263K L74F + V75I	T66I/A/K E92Q T97A G118R F121Y E138K G140C/S Y143A/C/G/H/R/S P145S S147G Q148H/R/K V151L N155H/S/T E157Q S230R R263K L74F + V75I	T66K G118R F121Y E138A/K/T G140A/C/S Q148H/K/R V151L S153F/Y N155H E157Q S230R R263K T66K + L74M E92Q + N155H L74I + E92Q Q148H/K/R + au moins 2 mutations parmi : L74I ou E138A/K/T ou G140A/C/S, Q148H/K/R + N155H	T66K G118R F121Y E138A/K/T G140A/C/S Q148H/K/R V151L S153F/Y N155H E157Q S230R R263K T66K + L74M E92Q + N155H L74I + E92Q Q148H/K/R + au moins 2 mutations parmi : L74I ou E138A/K/T ou G140A/C/S Q148H/K/R + N155H	T66K, G118R, F121Y, E138A/K/T, G140A/C/S, Q148H/K/R, V151L, S153F/Y, N155H, E157Q, S230R, R263K, T66K + L74M, E92Q + N155H, L74I + E92Q, Q148H/K/R + au moins 2 mutations parmi : L74I ou E138A/K/T ou G140A/C/S, Q148H/K/R + N155H

Selon algorithme ANRS Version 29.

Phamacocinétique – Interactions

La remarquable activité ARV des INI repose sur des caractéristiques pharmacocinétiques originales, à l'origine de quotients inhibiteurs élevés, surtout pour les composés de deuxième génération, et de métabolisme à l'origine de peu d'interactions, lesquelles démarquent cette nouvelle classe thérapeutique des précédentes (IP et INNTI).

Les plus anciens INI (RAL et EVG/c) se caractérisent par des demi-vies courtes, obligeant soit à 2 prises orales quotidiennes (RAL) soit au recours à un booster (COBI), inhibiteur du métabolisme d'EVG *via* CYP3A4, pour un objectif de mono-prise quotidienne. Si COBI présente une étroite parenté structurale avec RTV, il est dénué d'activité ARV ; son association à EVG allonge la demi-vie de ce dernier mais génère en retour les mêmes interactions médicamenteuses que les IP boostés par RTV.
En revanche, RAL est transformé par la voie des glucuronyl-transférases (UGT1A1), évitant ainsi les CYP450 et la plupart des interactions médicamenteuses avec les antituberculeux (rifampicine, rifabutine, bédaquiline, etc.), les antifongiques imidazolés, les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoine, carbamazépine, etc.), les immunosuppresseurs, etc. Même si la variabilité de l'absorption intestinale de RAL (dépendante du pH, améliorée en milieu neutre-alcalin) nuit probablement à son efficacité

antivirale par la fluctuation des concentrations plasmatiques, RAL reste une option de choix par son excellent profil d'interactions médicamenteuses, par une moindre liaison aux protéines plasmatiques (permettant une meilleure diffusion dans les compartiments) et par sa bonne tolérance, en particulier chez les femmes en âge de procréer et au cours de la grossesse [29].

Les INI les plus récents (DTG, BIC et CAB) partagent des homologies structurales (*figure 1*) qui leur confèrent des caractéristiques pharmacocinétiques très comparables, mais présentent aussi des différences plus subtiles qui font leurs spécificités respectives. Ils ont une bonne biodisponibilité orale, sans contrainte alimentaire, une longue demi-vie d'élimination autorisant une mono-prise quotidienne, une forte liaison aux protéines plasmatiques limitant la distribution dans les compartiments (réservoirs) et l'épuration extra-rénale, un important métabolisme *via* les CYP3A4 et UGT1A1 ainsi qu'une élimination biliaire majoritaire sous forme de métabolites.
Comme avec RAL, les profils respectifs d'interactions sont favorables (INI plutôt victimes). BIC serait également métabolisé par CYP3A4 et UGT1A1 alors que DTG et CAB seraient majoritairement transformés (85 % et 90 %) par l'UGT1A1. Il en résulte une induction enzymatique plus prononcée de BIC par la rifampicine, contre-indiquant l'association, même en doublant la dose quotidienne. BIC aurait moins d'affinité pour OCT2 rénal (transporteur chargé de l'efflux de metformine) que DTG, avec lequel la compétition serait donc moindre. En termes d'interactions, aucun ajustement de dose de metformine n'est nécessaire avec BIC, alors qu'une baisse de 30 % de la dose de metformine est conseillée avec DTG.

L'administration de CAB sous la forme de nanoparticules par voie *IM* comporte le même risque d'interactions médicamenteuses que *per os* (excepté celles spécifiques de l'échelon intestinal). Il a même été imaginé, en présence d'effets indésirables, de faciliter l'élimination de CARLA (CAB + RPV Long Acting *IM*) en accélérant leurs métabolismes respectifs par une association à un inducteur enzymatique type ansamycines.

Tolérance

Les effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont rares dans les essais cliniques : de l'ordre de 2 % pour RAL [3], DTG et BIC [16], et de 6 % pour EVG [4,5]. DTG peut entraîner des troubles de la lignée neuropsychique : insomnies, cauchemars, troubles de la concentration, vertiges, céphalées, initialement décrits avec une fréquence de 6 % [30], sans relation avec la concentration plasmatique de DTG ni avec des antécédents psychiatriques [31]. Dans les études de cohorte les plus récentes, le taux d'arrêt de traitement pour ce type d'effet est de moins de 2 %, sans que des caractéristiques liées au patient aient pu être mises en évidence [32,33].

Des prises de poids notables ont été observées sous INI : dans l'essai ADVANCE, + 6,4 kg avec TAF/FTC/DTG, + 3,3 kg avec TDF/FTC/DTG et + 1,7 kg avec TDF/FTC/EFV, ainsi que dans la vaste étude de cohorte nord américaine NA-ACCORD chez des patients en initiation de traitement. Cependant, la causalité de cette classe est encore difficile à déterminer compte tenu des multiples facteurs de confusions potentiels [34], et des études sont en cours pour mieux appréhender la physiopathologie de ces effets.

Des anomalies de fermeture du tube neural ont été rapportées dans l'étude Tsépamo au Botswana chez 0,94 % (4 expositions/426) des naissances chez des femmes ayant reçu du DTG en période de conception, incidence significativement plus élevée que celle observée en population générale dans la même cohorte (0,10 %) [35]. La réévaluation des données avec un nombre plus important de patientes montre une incidence réduite à 0,30 % (5 expositions/1 683), avec un rapport bénéfice-risque jugé suffisant pour ne pas interdire le DTG à cette période, en particulier dans les pays à ressources limitées où la carence en folates – facteur de risque – n'est pas supplémentée (cf. *chapitre « Mise à jour des recommandations de l'OMS pour le traitement antirétroviral »*).
Selon les données d'essai thérapeutique, les injections de CAB IM ont entraîné des douleurs et des réactions aux sites d'injections, plus souvent en cas d'injections mensuelles que tous les 2 mois conduisant respectivement à 8 % et 1 % d'interruptions [19].

Conclusion

Les INI ont d'ores et déjà pris une place prépondérante au sein de la thérapeutique ARV, compte tenu de leurs qualités majeures en termes d'efficacité, de robustesse et de tolérance. Le développement de cette classe vers des molécules d'action longue sous des formes d'administration nouvelles (injections, implants) devrait contribuer à modifier de façon notable les stratégies de demain.

Liens d'intérêt
C. Charpentier a reçu des honoraires de Gilead Sciences, MSD, Janssen-Cilag et ViiV-healthcare. L. Cuzin n'a pas déclaré de liens d'intérêt. G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites.

Références

[1] Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, *et al.* Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: A phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1261-9.

[2] Elion R, Molina JM, Ramon Arribas Lopez J, *et al.* A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:494-7.

[3] Lennox JL, Dejesus E, Berger DS, *et al.* Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:39-48.

[4] Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, *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:e118-20.

[5] Clumeck N, Molina JM, Henry K, *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:e121-4.

[6] Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, *et al.* Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: Results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:125-33.

[7] Eron JJ, Young B, Cooper DA, Y *et al.* Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375:396-407.

[8] Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, *et al.* Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials* 2017;18:118-25.

[9] Pozniak A, Markowitz M, Mills A, *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;14:590-9.

[10] Cahn P, Sax PE, Squires K, *et al.* Raltegravir 1 200 mg once daily vs 400 mg twice daily, with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate, for previously untreated HIV-1 infection: Week 96 results from ONCEMRK, a randomized, double-blind, noninferiority trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:589-98.

[11] Eron JJ, Clotet B, Durant J, *et al.* Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740-8.

[12] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18.

[13] Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, *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. *Lancet HIV* 2015;2:e127-36.

[14] Llibre JM, Hung CC, Brinson C, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018;391:839-49.

[15] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): Week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393:143-155.

[16] Sax PE, Pozniak A, Montes ML, *et al.* Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.

[17] Daar ES, DeJesus E, Ruane P, *et al.* Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e347-e56.

[18] Molina JM, Ward D, Brar I, *et al.* Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018;5:e357-e65.

[19] Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:1499-510.

[20] Orkin C, Aresteh K, Hernandez-Mora M, *et al.* Long-acting cabotegravir+ rilpivirine as maintenance therapy: FLAIR weelk 48 results. CROI; Seattle, 2019.

[21] Swindells S, Andrade Villanueva J, Richmond G, *et al.* Long-acting cabotegravir+ rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS weel 48 results. CROI; Seattle, 2019.

[22] Markowitz M, Frank I, Grant RM, *et al.* Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): Amulticentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV* 2017;4:e331-e40.

[23] Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, *et al.* Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:355-65.

[24] 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;70:1507-12.

[25] Hurt CB, Sebastian J, Hicks CB, *et al.* Resistance to HIV integrase strand transfer inhibitors among clinical specimens in the United States, 2009-2012. *Clin Infect Dis* 2014;58:423-31.

[26] Margot NA, Kitrinos KM, Fordyce M, *et al.* Rare emergence of drug resistance in HIV-1 treatment-naive patients after 48 weeks of treatment with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *HIV Clin Trials* 2016;17:78-87.

[27] Charpentier C, Malet I, Andre-Garnier E, *et al.* Phenotypic analysis of HIV-1 E157Q integrase polymorphism and impact on virological outcome in patients initiating an integrase inhibitor-based regimen. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1039-44.

[28] Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35.

[29] Gantner P, Sylla B, Morand-Joubert L, *et al*. Coferal-IMEA048 Study Group. "Real life" use of raltegravir during pregnancy in France: The Coferal-IMEA048 cohort study. *PLoS One* 2019;14(4):e0216010.

[30] Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, *et al.* Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18:56-63.

[31] Hoffman C, Wolf E, Schewe K, *et al.* CNS toxicity of DTG is not associated with psychiatric conditions or plasma exposure. 25th CROI; Boston, 2018.

[32] Cuzin L, Pugliese P, Katlama C, *et al.* Integrase strand transfer inhibitors and neuropsychiatric adverse events in a large prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:754-60.

[33] Llibre J, Montoliu A, Miró J, *et al.* Discontinuation of dolutegravir, elvitegravir/cobicistat and raltegravir because of toxicity in a prospective cohort. *HIV Med* 2019;20:237-47

[34] Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad* 2019;5:e45–7.

[35] Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med* 2018;379:979-81.

[36] Fletcher CV, Thorkelson A, Winchester L, *et al*. Comparative lymphoid tissue pharmacokinetics of integrase inhibitors. CROI 2018; Abstract 27.

[37] Raltegravir. www.ema.europa.eu › isentress-epar-product-information_fr

[38] Elvitegravir. www.ema.europa.eu › stribild-epar-product-information_fr

[39] Dolutegravir. www.ema.europa.eu › tivicay-epar-product-information_fr

[40] Bictegravir. www.ema.europa.eu › biktarvy-epar-product-information_fr

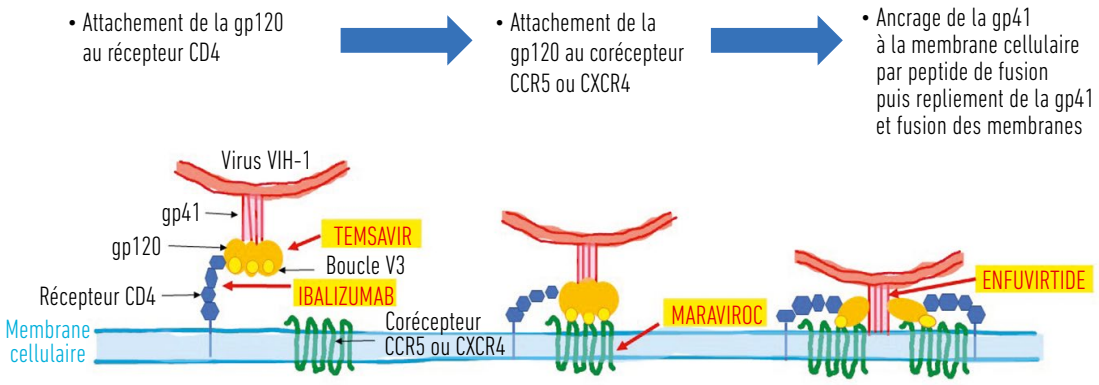
[41] Zhou T, Su H, Dash P, *et al.* Creation of a nanoformulated cabotegravir prodrug with improved antiretroviral profiles. *Biomaterials* 2018;151:53-65.

Les inhibiteurs d'entrée

Jacques Reynes, Jacques Izopet, Gilles Peytavin

Les inhibiteurs de l'entrée du VIH dans les cellules cibles humaines se répartissent en plusieurs classes de molécules, chacune ayant un mécanisme de blocage spécifique d'une étape des différentes interactions entre constituants de l'enveloppe virale et de la surface cellulaire. Ce processus d'entrée complexe peut être divisé en trois étapes : 1) attachement de la protéine d'enveloppe gp120 du VIH-1 au récepteur CD4 de la cellule cible ; 2) liaison de la gp120 à un corécepteur CCR5 ou CXCR4 ; 3) ancrage du peptide de fusion de la protéine d'enveloppe gp41 du VIH-1 dans la membrane cellulaire et repliement de la gp41, aboutissant à la fusion des membranes virale et cellulaire (*figure 1*).

Figure 1 Schéma des étapes d'entrée du VIH et des cibles des inhibiteurs d'entrée

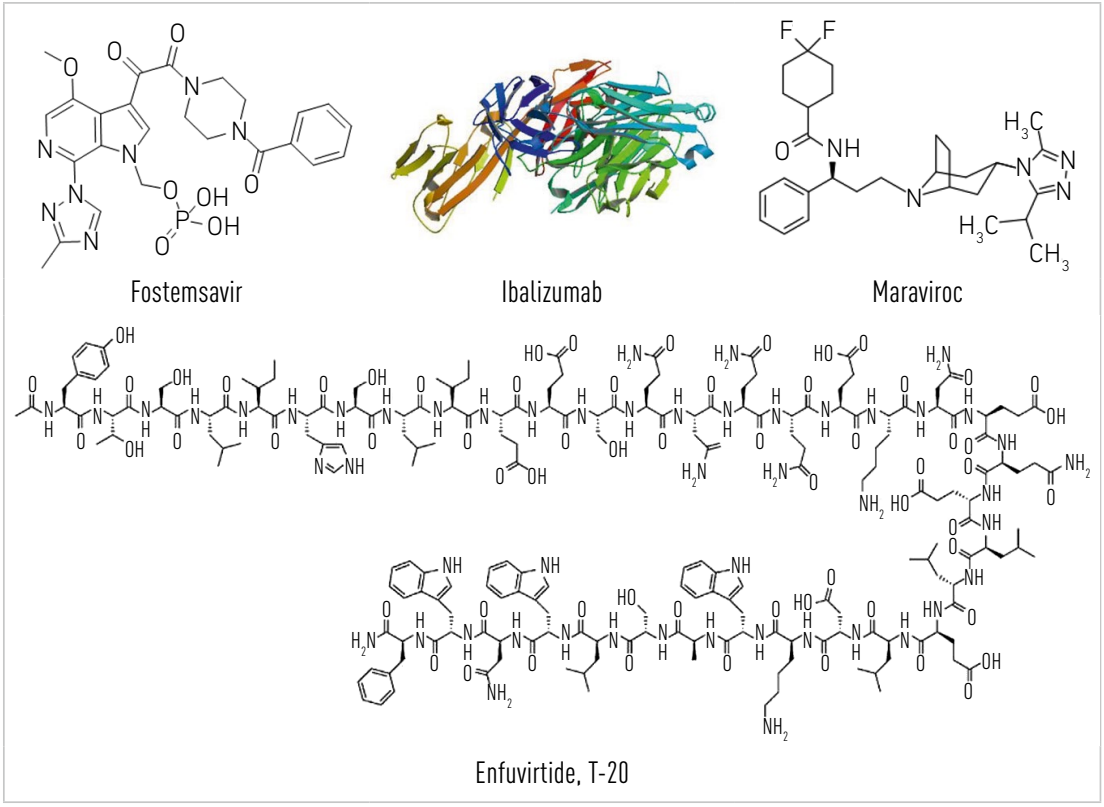


Les inhibiteurs d'entrée ont connu des développements multiples, prolongés et souvent interrompus, au terme desquels quatre molécules sont ou seront disponibles pour des patients en échec thérapeutique : deux d'entre elles agissent au niveau de l'interaction gp120-CD4 (le temsavir et l'ibalizumab), une au niveau de la liaison gp120-corécepteur CCR5 (le maraviroc) et une au niveau de l'étape de fusion (l'enfuvirtide) (*figures 1 et 2*).

Inhibiteur de l'attachement au CD4 : le fostemsavir [1]

Le fostemsavir (FTR ; GSK3684934 ; anciennement BMS-663068) est une molécule de petite masse, prodrogue destinée à la voie orale, hydrolysée dans la lumière intestinale en molécule active : le temsavir (TMR ; GSK2616713 ; anciennement BMS-626529). TMR agit en se liant à la gp120 de l'enveloppe virale, empêchant ainsi l'attachement du virus au récepteur CD4.

Figure 2 Structures des inhibiteurs d'entrée



Pharmacologie

TMR est principalement hydrolysé par des estérases et oxydé par le CYP3A4. Il est substrat de la P-gp mais ni inhibiteur ni inducteur des principaux cytochromes P450. La rifampicine, inductrice de CYP3A et P-gp, diminue fortement l'exposition de TMR, rendant sa co-administration non recommandée. La co-administration d'étravirine, inductrice du CYP3A4, entraîne une baisse de 50 % de l'exposition plasmatique (ASC, aire sous la courbe) de TMR. Inversement, l'ASC plasmatique de TMR augmente de 45 %, 54 % et 63 % en cas de co-administration de ritonavir, d'atazanavir+ritonavir et de darunavir+ritonavir. *In vitro*, TMR inhibe OATP1B1, OATP1B3 et BRCP, indiquant des interactions possibles avec les statines (augmentation de l'ASC de 69 % de rosuvastatine). Une insuffisante hépatique sévère entraîne une augmentation de l'exposition plasmatique.

Virologie

TMR est inactif sur VIH-2, VIH-1 CRF01_AE et une grande partie des VIH-1 non M. Du fait d'un polymorphisme sur la gp120, certaines souches de VIH-1 peuvent, avant toute exposition à TMR, avoir des concentrations inhibitrices élevées en rapport avec des substitutions sur la gp120 (notamment M426L).

Dans l'essai de phase 2a comportant 8 jours de monothérapie de FTR, la baisse médiane maximale de la charge virale (CV) variait de 1,21 à 1,73 $\log_{10}$ copies/ml selon les posologies. Pour la majorité des patients (42/48) cette baisse était supérieure à 1 $\log_{10}$ copies/ml ; la réponse sub-optimale observée chez 6 patients entre 0,04 et – 0,99 $\log_{10}$ copies/ml était associée à une CI_{50} > 100 nmol/l et à la présence d'une

substitution M426L avant traitement. Dans l'essai de phase 2b (cf. *infra*), un test de sensibilité phénotypique, réalisé à la sélection, montre que 26 des 435 patients (6 %) ont une CI_{50} > 100 nmol/l pour TMR [2]. Parmi les 29 patients sous traitement par FTR ayant eu une évaluation virologique phénotypique et génotypique, l'IC_{50} était augmentée de plus de 3 fois et 7 avaient une émergence de mutations dans le gp120 associées à une baisse de sensibilité à TMR (substitutions S375, M426, ou M434) sans qu'un seuil clinique de sensibilité soit pour l'instant déterminé [3].

Efficacité et tolérance

L'essai de phase 2b a randomisé 254 patients pré-traités, ayant une CV plasmatique supérieure à 1 000 copies/ml et une souche VIH-1 sensible aux molécules de l'essai (TDF, raltégravir, atazanavir, CI_{50} TMR < 100 nmol/l). Il a comparé 4 doses de FTR (400 mg bid, 800 mg bid, 600 mg qd, 1 200 qd) avec l'atazanavir boosté (ATV 300 mg/r 100 mg qd), en association à TDF et raltégravir dans les 5 bras [2]. À 48 semaines, la proportion de patients ayant une CV < 50 copies/ml était similaire dans les différents bras (61 à 82 % dans les bras FTR et 71 % sous ATV/r) [4]. La tolérance était satisfaisante.

L'étude de phase 3 BRIGHTE a concerné 371 patients pré-traités ayant une CV ⩾ 400 copies/ml. Une première cohorte de 272 patients ayant une souche VIH-1 pleinement sensible pour au moins un antirétroviral (ARV) disponible a participé à une phase initiale randomisée (3:1), en double aveugle, avec l'ajout pendant 8 jours de FTR 600 mg bid (n = 203) ou d'un placebo (n = 69) au traitement en cours en échec ; dans une deuxième phase ouverte, le FTR 600 mg bid a été ajouté à un traitement optimisé disponible. Une deuxième cohorte ouverte, non comparative, a concerné 99 patients avec multirésistance qui ont ajouté FTR à un traitement optimisé. La médiane de la CV à l'inclusion était, respectivement, de 4,6 et 4,3 $\log_{10}$ copies/ml dans les groupes randomisé et non randomisé, et la médiane de CD4 de 100 et 41/mm^3. L'évolution moyenne ajustée de la CV à J8 (critère principal) était, respectivement, de – 0,79 et – 0,17 $\log_{10}$ copies/ml dans les bras FTR et placebo, soit une différence de 0,625 $\log_{10}$ copies/ml (p < 0,0001). Pour les 182 patients ayant reçu FTR et ayant une CV initiale > 1 000 copies/ml, la médiane de réduction de la CV était de 1,0 $\log_{10}$ copies/ml. À 48 et 96 semaines, en analyse ITT (une modification du traitement optimisé étant considérée comme un échec), les pourcentages de patients qui avaient une CV < 40 copies/ml étaient, dans le groupe randomisé, de respectivement 54 % et 60 % et, dans la cohorte non randomisée, de 38 % et 37 % [5].

Inhibiteur d'entrée post-attachement : l'ibalizumab [6]

L'ibalizumab (IBA ; TMB-355 ; anciennement TNX-355) est un anticorps monoclonal humanisé IgG isotype 4, approuvé par la FDA en mars 2018 (Trogarzo™, TaiMed Biologics) pour le traitement de l'infection VIH-1 en association, chez des patients en échec du fait d'une multirésistance.

Il agit en se liant au domaine 2 extracellulaire du récepteur CD4, ce qui empêche, par encombrement stérique, les modifications conformationelles de la gp120 venue s'attacher au domaine 1 du CD4. En conséquence, il y a inhibition des interactions de la gp120 avec les corécepteurs CCR5 ou CXCR4 *via* la boucle V3, et inhibition du réarrangement du domaine de la gp41, empêchant ainsi la fusion et l'entrée dans la cellule CD4. IBA est donc un inhibiteur d'entrée non compétitif, allostérique post-attachement. N'interférant

pas avec les sites du CMH classe II au niveau du domaine 1 du CD4, il n'a pas d'effet immunosuppresseur. Une résistance peut survenir après quelques semaines de monothérapie, correspondant à des mutations sur la boucle V5 de la gp120 entraînant une perte d'un site de glycosylation. L'apparition d'anticorps anti-IBA n'a été observée que très rarement et à des niveaux faibles, et elle ne semble pas réduire l'efficacité.
La demi-vie d'élimination estimée est de 3,0-3,5 jours, plus brève que les 2-3 semaines des immunoglobulines standard. Un mécanisme majeur de clairance d'IBA serait l'internalisation et la dégradation du complexe anticorps-récepteur CD4. L'activité antivirale est corrélée au degré de couverture (*coating*) des récepteurs CD4, lui-même dépendant des concentrations sériques.
IBA partage avec l'enfuvirtide une structure peptidique (*figure 2*) et un catabolisme en leurs acides aminés constitutifs, avec un recyclage ultérieur dans l'ensemble de l'organisme, leur conférant une absence d'interaction médicamenteuse (ni l'un ni l'autre ne sont ni inhibiteur ni inducteur des CYP450) et peu de précautions d'emploi face aux dysfonctions hépatique et rénale, en l'état actuel des connaissances.

Les essais de phase 1 et 2 ont permis de préciser l'effet ARV avec une réduction de la CV de 0,5 à 1,7 $\log_{10}$ copies/ml, un gain significatif de CD4, une tolérance acceptable et un schéma d'administration des perfusions intraveineuses pour la phase 3 (dose de charge : 2 g, doses de maintenance : 800 mg, espacement de 2 semaines).
L'essai de phase 3 (TMB-301) a concerné 40 patients en échec virologique avec une CV plasmatique > 1 000 copies/ml, une résistance documentée à au moins trois classes et une sensibilité conservée à au moins un autre ARV. Tous ont reçu une monothérapie fonctionnelle de 7 jours après administration de la dose de charge puis introduction d'un traitement optimisé associé aux perfusions de maintenance [7]. Les patients étaient sous ARV depuis 23 ans en médiane, avaient une CV médiane à 4,6 $\log_{10}$ copies/ml et une médiane de CD4 de 73/mm^3. FTR était, pour 43 % des patients, le seul ARV actif disponible. L'IBA a conduit à une réduction médiane de la CV à J7 de 1,1 $\log_{10}$ copies/ml, avec une réduction d'au moins 0,5 (critère principal) et 1,0 $\log_{10}$ copies/ml respectivement dans 83 % et 60 % des cas. À 24 semaines de traitement, 43 % des patients avaient une CV < 50 copies/ml. L'occupation des récepteurs CD4 était d'au moins 85 % dans 97 % et 85 % des cas après 2 et 24 semaines de traitement par IBA. Chez 9 des 10 patients en échec virologique (réduction de CV < 0,5 $\log_{10}$ copies/ml, n = 7) ou rebond (rebond > 1,0 $\log_{10}$ copies/ml/nadir, n = 3), une baisse de sensibilité à l'IBA était objectivée. Un cas d'IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) a été le seul événement indésirable sérieux relié au traitement.
L'avenir de cette molécule, envisagée actuellement dans des situations de sauvetage avec des contraintes d'administration et de coût, dépendra peut-être d'une optimisation de structure (modification pour réduire la résistance, liaison avec un autre anticorps reconnaissant d'autres épitopes) ou d'administration (voie intramusculaire ou sous-cutanée).

Antagoniste du CCR5 : le maraviroc

La classe des inhibiteurs du CCR5 a comporté initialement en évaluation clinique trois composés de faible masse moléculaire (aplaviroc, vicriviroc, maraviroc). Seul le maraviroc (MVC, Celsentri®) a poursuivi son développement et dispose d'une AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement R5 (cf. *infra*)

chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans, prétraités par des ARV. MVC est une petite molécule dont le mécanisme d'action passe par une liaison réversible au corécepteur CCR5, à l'origine d'un changement conformationel de ce dernier, ce qui empêche l'interaction avec la boucle V3 de la gp120.

Virologie

L'usage de MVC requiert préalablement la détermination du tropisme du VIH du patient. 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 techniques phénotypiques de référence peuvent être remplacées par des tests génotypiques de prédiction du tropisme basés sur l'analyse de la séquence V3 de la gp120, dont la performance est satisfaisante. La détermination génotypique de tropisme peut être faite sur l'ARN viral en même temps que le test génotypique de résistance, et sur ADN viral en cas de CV plasmatique indétectable. La proportion de patients ayant un tropisme non R5 exclusif (et ne pouvant donc bénéficier de MVC) dépend du stade de l'infection, passant d'environ 10 % au stade précoce de primo-infection à près de 50 % au stade avancé d'immunodépression.
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 été décrits, incluant soit l'émergence d'une sous-population X4 minoritaire à l'instauration du traitement, soit plus rarement l'émergence de virus R5 résistants à l'antagoniste de CCR5.

Pharmacologie

L'absorption intestinale du MVC est assez faible avec une biodisponibilité estimée à 33 % pour une dose de 300 mg, sans influence significative de l'alimentation. Le MVC est lié approximativement à 76 % aux protéines plasmatiques. La demi-vie d'élimination plasmatique est de l'ordre de 14-18 heures. Les concentrations dans le liquide cérébrospinal sont inférieures aux taux plasmatiques mais restent habituellement thérapeutiques [8]. La pénétration dans les compartiments génitaux (plasma séminal, sécrétions cervico-vaginales) est bonne [9]. Le MVC est métabolisé dans le foie en métabolites inactifs par le cytochrome P450, très majoritairement l'isoenzyme 3A4. Il est également substrat de la pompe d'efflux P-gp. Il n'a ni effet inducteur ni inhibiteur des enzymes du cytochrome P450. Le fait d'être substrat du cytochrome P450 CYP3A4 rend compte des interactions potentielles justifiant une adaptation posologique en cas de co-administration de médicaments inhibiteurs ou inducteurs. Ainsi, les posologies usuelles recommandées de MVC chez l'adulte sont l'administration 2 fois par jour de 150 mg en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (comme ritonavir ou cobicistat), de 300 mg en l'absence d'inhibiteur ou d'inducteur et de 600 mg en présence d'un inducteur puissant.

Efficacité et tolérance

Après une monothérapie de 10 jours, la réduction moyenne sous MVC de la CV était > 1,6 $\log_{10}$ copies/ml avec les doses de 100 mg bid, 150 mg bid, 300 mg qd

et bid [10]. Les deux premiers essais randomisés de phase 3 (MOTIVATE 1 et 2) ont concerné 1 049 patients prétraités en échec virologique de trois classes (inhibiteurs nucléosidiques (INTI) ou non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et inhibiteurs de protéase (IP)) et avec un tropisme CCR5 exclusif du VIH. À 48 semaines de traitement, des réductions moyennes de 1,84 et 1,68 $\log_{10}$ copies/ml ont été observées dans les bras traitement optimisé + MVC bid et qd *vs* 0,79 $\log_{10}$ copies/ml dans les bras traitement optimisé + placebo, avec un bénéfice sur les CD4 d'environ 50 lymphocytes CD4/mm^3 avec MVC [11].
En initiation de traitement, l'essai MERIT a comparé chez 721 patients, avec une souche R5 sur un test phénotypique de première génération, MVC à l'éfavirenz, chacun étant associé à zidovudine/lamivudine [12]. À 48 semaines, l'efficacité du MVC était non inférieure à celle de l'éfavirenz avec un seuil de CV de 400 copies/ml (71 *vs* 73 %), mais pas au seuil de 50 copies/ml (65 *vs* 69 %). Dans le bras MVC, les arrêts pour manque d'efficacité étaient plus fréquents (12 *vs* 4 %) et les arrêts pour effets indésirables moins fréquents (4 *vs* 14 %). Une réanalyse *a posteriori*, en utilisant un test phénotypique de tropisme plus sensible excluant les 15 % des patients inclus à tort car infectés par un virus non-R5, montrait une non-infériorité de MVC par rapport à éfavirenz (68 % de CV < 50 copies/ml dans les deux bras).
En situation de switch, dans l'essai MARCH, chez des patients virologiquement contrôlés par une trithérapie associant 2 INTI + IP/r, le remplacement de l'IP/r par MVC s'est révélé non-inférieur à la poursuite de la trithérapie avec IP/r [13].
Des essais ont comparé une bithérapie associant MVC et IP/r à une trithérapie par 2 INTI+ IP/r, en initiation [14,15] ou en switch [13]. Du fait d'un taux de suppression virologique plus faible dans le bras MVC, la non-infériorité de ces bithérapies avec IP/r n'a pas pu être démontrée.
La tolérance à long terme de MVC dans les essais et les cohortes s'est révélée bonne, avec en particulier une neutralité métabolique et l'absence de toxicité rénale ou hépatique ou de signal de sur-risque infectieux ou carcinologique [16]. Un risque d'hypotension orthostatique a été noté pour des fortes posologies et concentrations plasmatiques de MVC.
Du fait de potentiels effets immunologiques spécifiques, MVC a été évalué en addition à une multithérapie ARV classique en situation de primo-infection (Essai OPTIPRIM- ANRS 147), de réponse immunologique sub-optimale (Essai ACTG A5256, Essai MARIMUNO-ANRS 145) ou encore de prise en charge tardive (Essai OPTIMAL ANRS 146). Globalement, l'addition de MVC n'a pas permis de réduire le réservoir rétroviral, ni d'améliorer la reconstitution immunitaire ni enfin de diminuer les manifestations de reconstitution immunitaire ou les événements infectieux.
En pratique, la nécessité d'une détermination préalable du tropisme, la fréquence des souches non R5 en situation avancée, la disponibilité d'autres classes d'ARV font que l'usage de MVC est resté limité. Ses avantages théoriques dans certaines indications ciblées (atteintes neurologiques, risque cardiovasculaire, prophylaxie préexposition) restent à démontrer.

Inhibiteur de fusion : l'enfuvirtide

L'enfuvirtide (ENF ; T20 ; Fuzeon®) est un peptide synthétique de 36 acides aminés qui mime par sa séquence un segment de la région HR2 de la gp41. Il agit en se fixant à la région HR1 de la gp41, ce qui bloque le changement conformationel de la gp41 néces-

saire à la fusion. ENF est une molécule volumineuse (4 500 g/mol) ; elle est administrée par injection sous-cutanée au niveau des bras, des cuisses ou de l'abdomen. La posologie chez l'adulte est de 90 mg deux fois par jour (demi-vie d'élimination de 4h environ). Il n'y pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ni d'interactions médicamenteuses significatives. Les concentrations d'ENF rapportées dans le liquide cérébrospinal sont négligeables.

La réduction de la CV après 14 jours de monothérapie d'ENF en perfusion *IV* de 100 mg bid varie entre 1,45 et 1,97 $\log_{10}$ copies/ml (médiane 1,96) [17]. Alors que la résistance est rare avant traitement, des mutations associées à la résistance (substitutions dans la région HR1 de la gp41 en position 36-45) ont été mises en évidence en cas d'échec ; une mutation unique est suffisante pour entraîner la résistance.

L'efficacité et la tolérance cliniques d'ENF ont été évaluées dans deux essais randomisés (TORO 1 et TORO 2) conduits chez des patients à un stade avancé, en situation d'échec virologique [18,19]. L'ajout d'ENF à un traitement optimisé a permis d'obtenir un bénéfice de réduction de la CV proche de 0,8 $\log_{10}$ copies/ml à 24 semaines. L'intérêt d'ENF chez des patients en échec virologique a été confirmé dans d'autres essais de sauvetage en association avec tipranavir/r (essais RESIST 1 et 2), darunavir/r (essais POWER 1 et 2) pour permettre l'association d'au moins deux nouvelles molécules actives.

L'intérêt potentiel d'ENF a également été exploré en intensification chez des patients initiant un traitement ARV à un stade avancé. Dans l'essai randomisé APOLLO-ANRS 130, l'addition d'ENF à une trithérapie comportant lopinavir/r ou éfavirenz chez des patients naïfs très immunodéprimés (médiane de CD4 à 30/mm^3), a permis un contrôle virologique plus précoce mais n'a pas amélioré la proportion de patients avec des CD4 > 200/mm^3 à 24 semaines (34 *vs* 38 %).

Si la tolérance générale d'ENF est très bonne, les réactions locales, rarement sévères mais quasi-constantes, et la nécessité d'injections bi-quotidiennes impactent le confort de vie et l'observance au long cours. La mise à disposition des inhibiteurs d'intégrase a souvent permis de se dispenser de son usage ou de le remplacer (essai EASIER-ANRS 138). Cependant, l'ENF peut être encore utile en association chez des patients en multiéchec en situation d'attente de nouvelles molécules.

Liens d'intérêt

J. Reynes a reçu des subventions pour sa participation à des conférences scientifiques, des honoraires pour des activités de formation et de consultant de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, MSD et ViiV Healthcare.

J. Izopet a participé à des congrès, conférences scientifiques, réunions publiques diverses et activités de consultant soutenus financièrement par : Cepheid, Fresenius medical care, Vela, ViiV Healthcare, Abbvie, Gilead, Janssen Cilag, Beckman Coulter, Bristol Myers Squibb.

G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites.

Références

[1] Cahn P, Fink V, Patterson P. Fostemsavir: A new CD4 attachment inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:341-5.

[2] Lalezari JP, Latiff GH, Brinson C, *et al.* AI438011 study team. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in treatment-experienced individuals: 24 week results of AI438011, a phase 2b, randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2015;2:e427-37.

[3] Lataillade M, Zhou N, Joshi SR, *et al*. AI438011 study team. Viral drug resistance through 48 weeks, in a phase 2b, randomized, controlled trial of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug, fostemsavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77:299-307.

[4] Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, *et al.* AI438011 study team. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: Week 48 analysis of AI438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther* 2017;22(3):215-23.

[5] Lataillade M, Lalezari J, Aberg J, *et al.* Week 96 safety and efficacy of the novel HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced participants infected with multi-drug-resistant HIV-1 (BRIGHTE Study). 10th IAS Conference on HIV Science; July 21-24, 2019; Mexico City, Mexico. Abstract MOAB0102. [Internet] http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/3372

[6] Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, *et al*. Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;24;63(6).

[7] Emu B, Fessel J, Schrader S, *et al.* Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018;379:645-54.

[8] Melica G, Canestri A, Peytavin G, *et al.* Maraviroc-containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS* 2010;24:2130-3.

[9] Lê MP, Belarbi L, Chaix ML, *et al.* Penetration and antiviral efficacy of total and unbound maraviroc, raltegravir and rilpivirine in both female and male genital fluids from HIV-positive patients receiving regimens containing these antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3167-71.

[10] Fätkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, *et al.* Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005;11:1170-2.

[11] Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, *et al.* MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;359:1429-41.

[12] Cooper DA, Heera J, Goodrich J, *et al.* Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010;201:803-13.

[13] Pett SL, Amin J, Horban A, *et al*. Maraviroc Switch (MARCH) Study Group. Maraviroc, as a switch option, in HIV-1-infected individuals with stable, well-controlled HIV replication and R5-tropic virus on their first nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor plus ritonavir-boosted protease inhibitor regimen: Week 48 results of the randomized, multicenter MARCH Study. *Clin Infect Dis* 2016;63:122-32.

[14] Mills A, Mildvan D, Podzamczer D, *et al.* Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naïve patients: Randomized, open-label pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:164-70.

[15] Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, *et al*. Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS* 2016;30:1229-38.

[16] Potard V, Reynes J, Ferry T, *et al*. FHDH ANRS CO4. Durability and effectiveness of maraviroc-containing regimens in HIV-1-infected individuals with virological failure in routine clinical practice. *PLoS One* 2015;10:e0144746.

[17] Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998;4:1302-7.

[18] Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, *et al.* TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85. Erratum in: *N Engl J Med* 2003;349:1100.

[19] Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, *et al*. TORO 2 Study Group. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.

Anticorps monoclonaux anti-VIH

Alexandra Calmy, Francis Barin

Le contexte : les anticorps neutralisants anti-VIH

Les anticorps neutralisants : un acteur majeur de la réponse immunitaire

Les réponses immunitaires adaptatives contribuent au contrôle des infections virales *via* la réponse T cytotoxique qui élimine les cellules infectées. Les anticorps jouent un rôle complémentaire *via* leurs fonctions effectrices, en particulier activation du complément et cytotoxicité anticorps-dépendante. Au sein de la population hétérogène des anticorps antiviraux, les anticorps neutralisants ont un rôle particulièrement important. Ils contribuent en partie au contrôle des infections *via* leurs fonctions effectrices mais surtout, protègent des réinfections. En effet, les anticorps neutralisants inhibent les étapes précoces de l'infection cellulaire (inhibition de l'interaction virus-récepteur, inhibition de la fusion entre enveloppe virale et membrane cellulaire…). Ils sont définis par leur propriété fonctionnelle, à savoir leur capacité à inhiber l'infection de cellules cibles *in vitro*. C'est ce type d'immunité humorale liée à l'activité neutralisante que les vaccins antiviraux cherchent à induire afin d'obtenir une protection, par exemple dans le cas du vaccin de la rougeole ou de l'hépatite B. De même, les anticorps neutralisants ont été utilisés depuis de nombreuses décennies en prophylaxie de certaines infections virales comme, par exemple, la rage, la varicelle ou l'hépatite A.

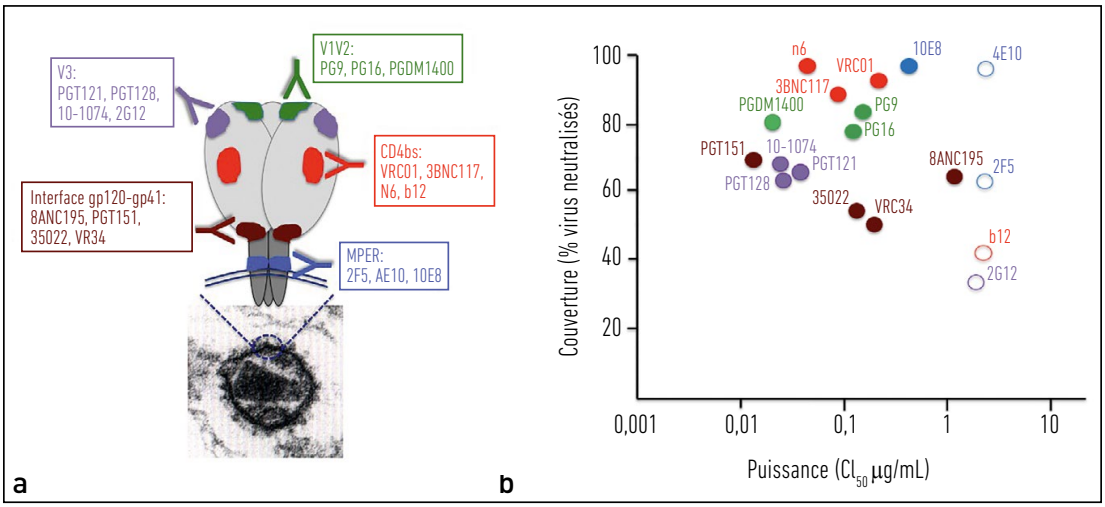
Anticorps neutralisants et VIH

Il est désormais acquis que les anticorps neutralisants anti-VIH ne permettent pas de contrôler l'infection virale une fois qu'elle est établie. En effet, les niveaux très élevés de la réplication virale et des mutations du VIH conduisent à la génération de nombreux variants dès le début de l'infection, qui échappent en permanence aux anticorps neutralisants produits. Il s'agit d'une co-évolution, véritable course-poursuite dans laquelle le virus a toujours un temps d'avance.

Chez la plupart des individus infectés, la réponse neutralisante est dite « autologue », de spectre étroit, car incapable de neutraliser d'autres souches virales que celle hébergée par l'individu infecté. La réponse neutralisante est cependant parfois « hétérologue », c'est-à-dire que les anticorps neutralisants d'un individu sont susceptibles de neutraliser quelques souches génétiquement éloignées et isolées de patients différents. De manière exceptionnelle (moins de 5 % des cas), certains patients infectés par le VIH développent des anticorps de très large spectre (bNAb pour *broadly neutralizing antibodies*), susceptibles de neutraliser un grand nombre de souches y compris de sous-types différents. Ces patients sont appelés *elite neutralizers* [1]. La recherche des déterminants de cette production d'anticorps très largement neutralisants a fait l'objet de travaux importants, qui suggèrent que la durée de l'interaction hôte/virus, l'intensité de la réplication et l'origine ethnique seraient associées à cette capacité [2].

Plusieurs équipes ont donc cherché à caractériser ces bNAb et étudié leur capacité à protéger de l'infection, essentiellement dans le cadre de la recherche d'un vaccin préventif. La stratégie a été d'isoler des bNAb monoclonaux humains à partir des lymphocytes B de sujets *elite neutralizers*. Avec les technologies disponibles dans les années 1990, une première génération de ces anticorps, comme les bNAb IgG1b12, 2G12, 2F5 et 4E10, a été obtenue. Très rapidement, il a été montré chez l'animal que l'administration de ces anticorps protégeait de l'infection dès lors qu'ils étaient administrés avant l'exposition au virus [3]. Ces résultats très encourageants ont conduit, dès la fin des années 2000 et à la faveur des progrès technologiques (isolement de lymphocytes B uniques, miniaturisation et automation de tests de neutralisation, clonage et expression de gènes d'immunoglobulines), à identifier un très grand nombre de bNAb de seconde génération bien plus efficaces. Ils sont caractérisés par leur spectre d'activité (pourcentage de souches VIH neutralisées au sein de panels représentatifs de la diversité des variants circulant de par le monde) et leur puissance (CI_{50} : concentration moyenne susceptible de neutraliser 50 % de l'infection sur ces panels de souches *in vitro*). L'obtention de ces bNAb a permis d'identifier les régions de l'enveloppe virale ciblées. Elles sont au nombre de cinq, appelés sites de vulnérabilité, et couvrent des régions conservées quel que soit le sous-type de VIH-1 [4]. Trois de ces sites se trouvent sur la glycoprotéine de surface gp120 : le site de liaison au CD4 (CD4bs pour *CD4 binding site*) et deux sites glycopeptidiques localisés dans les régions variables V1V2 ou V3. Le quatrième correspond à la région proximale de la membrane située dans l'ectodomaine de la glycoprotéine transmembranaire gp41 (MPER : *membrane proximal external region*). Le dernier site de vulnérabilité regroupe des épitopes également glycopeptidiques impliquant des résidus situés à l'interface gp120-gp41 et du peptide de fusion de la gp41 (*figure 1*).

Figure 1 Cibles des bNAb sur l'enveloppe virale et spectre d'activité



a. Représentation schématique de la structure des spicules de glycoprotéines d'enveloppe à la surface du VIH-1. Chaque spicule est un trimère d'hétérodimères constitués de glycoprotéine externe (gp120, en gris clair) et de glycoprotéine transmembranaire (gp41, en gris foncé). Les principaux bNAb sont indiqués au niveau de chacun des cinq sites de vulnérabilité.
b. Représentation du spectre d'activité (% de virus neutralisés à une concentration comprise entre 10 et 50 µg/mL) et de la concentration inhibitrice 50 moyenne (CI_{50}) pour les principaux bNAb. Chaque cercle correspond à un bNAb dont le nom est indiqué. Le code couleur des sites ciblés par les bNAb est celui de la figure a. Les bNAb de 1ère génération (b12, 2G12, 2F5, 4E10) sont représentés par des cercles non remplis et les bNAb de 2e génération par des cercles colorés.

Anticorps neutralisants de très large spectre (bnAb) : de la prophylaxie à la thérapeutique ?

bNAb en prophylaxie

Les travaux sur les bNAb s'étant développés essentiellement dans un contexte de recherche vaccinale, leur potentiel a été initialement étudié en prophylaxie. Les nombreuses études de protection passive à l'aide des bNAb de seconde génération, soit en pré-exposition au virus, soit en post-exposition immédiate, ont toutes été très concluantes dans les modèles animaux [3]. Ces études pré-cliniques ont débouché sur des essais de phase 1 satisfaisants, puis sur de larges essais de phase 2b désormais en cours sur le continent américain (HVTN 704/HPTN 085) et sur le continent africain (HVTN 703/HPTN 081). Leurs résultats sont attendus pour 2022.
On pourrait donc imaginer que de nouvelles générations de prophylaxie préexposition (PrEP) soient basées non pas sur la prise journalière de composés antirétroviraux (ARV), mais sur l'utilisation d'anticorps administrés passivement.

bNAb en thérapeutique

Le potentiel thérapeutique des bNAb de 1ère génération a été étudié chez quelques patients en interruption de traitement ARV. Les résultats évaluant l'association 2G12, 2F5 et 4E10 ont été décevants sur le plan de l'efficacité [5], faisant oublier pendant quelques années l'idée qu'une immunothérapie basée sur des anticorps monoclonaux pourrait être performante. L'arrivée des bNAb de 2e génération, beaucoup plus puissants, a conduit à revisiter ce concept, dans un premier temps dans des modèles animaux puis chez l'homme.
Les premiers essais d'administration, chez la souris humanisée ou chez le macaque chroniquement infectés, d'un bNAb (PG16, PGT121, PGT128, 10-1074, N6) ou d'une association de deux ou trois bNAb (PGT121&3BNC117, 3BNC117&10-1074 ou 3BNC117&PG16&10-1074) ont montré une chute rapide de la charge virale plasmatique sous le seuil de détection, confortant ainsi l'intérêt de poursuivre les investigations sur leur utilisation en thérapeutique [6,7]. L'indétectabilité était maintenue chez la plupart des animaux pendant plusieurs semaines, correspondant à la durée de vie des immunoglobulines, puis survenait un rebond viral lié soit à une concentration des bNAb devenue insuffisante, soit à l'émergence de mutants d'échappement. Ainsi, ces études chez les animaux confirment ce qui était redouté, à savoir la sélection de mutants résistants, tout particulièrement en cas de monothérapie (administration d'un seul bNAb). En revanche, de façon extrêmement intéressante et à la différence des ARV, les bNAb entraînent une diminution significative de l'ADN viral associé aux cellules, aussi bien dans le sang que dans les ganglions ou la muqueuse intestinale. Cet effet des bNAb sur le réservoir cellulaire serait dû aux doubles fonctions des anticorps : d'une part la reconnaissance des cellules infectées *via* les Fab et, d'autre part, l'activation des fonctions effectrices *via* le Fc.
Quelques essais de phase 1 réalisés à ce jour chez l'homme avec les bNAb VRC01, 3BNC117, 10-1074 et PGT121 ont confirmé ces données. Ils ont été conduits chez des patients soit séronégatifs, soit séroposifs pour le VIH mais naïfs de traitement ARV, ou chez des patients traités efficacement par ARV en tant qu'alternative thérapeutique à l'arrêt des ARV. Tous ces essais ont montré la bonne tolérance et l'absence d'effets

indésirables des bNAb après plusieurs administrations. Utilisés en monothérapie chez les patients naïfs de traitement ou chez les patients en arrêt d'ARV, on constatait une chute de la charge virale ou un retard au rebond virologique, preuve de leur efficacité transitoire. Cependant, des variants d'échappement résistants étaient rapidement sélectionnés, y compris chez des patients pour lesquels les virus étaient identifiés avant traitement comme sensibles à l'anticorps utilisé [8-11]. Ces faits permettent de conclure que les bNAb, bien qu'ayant une activité de neutralisation de large spectre, ne peuvent pas être utilisés en monothérapie.
Des essais de bithérapie associant 3BNC117 et 10-1074 ont donc été menés, qui ont montré qu'il était ainsi possible d'obtenir le contrôle de la charge virale plasmatique pendant plusieurs mois, confortant le bénéfice potentiel d'une telle association [12,13]. Ces premiers essais concernent un nombre très limité de patients, souvent sélectionnés sur la base de la présence de virus sensibles avant traitement aux bNAb utilisés. Ainsi, si les premiers essais sont encourageants et informatifs, de nombreuses interrogations subsistent sur le positionnement des bNAb en thérapeutique anti-VIH.

bNAb : quel positionnement en thérapeutique ?

Comparés aux ARV, les anticorps neutralisants à large spectre possèdent deux particularités intéressantes en clinique : leur durée de vie longue permet des administrations espacées, et leur mécanisme d'action permet à la fois d'inhiber l'infection de nouvelles cellules et d'éliminer des cellules infectées exprimant les antigènes viraux, donc d'atteindre le réservoir. Cette durée de vie peut cependant être réduite chez les patients ayant une charge virale plasmatique élevée, probablement par consommation des anticorps complexés aux antigènes viraux. Plus récemment, il a été montré que la durée de vie des bNAb peut être allongée en modifiant deux acides aminés au sein du Fc (mutations LS) qui favorisent l'interaction des IgG avec le récepteur FcRn [3,4].
L'activité cytotoxique apportée par le Fc, qu'elle soit complément-dépendante ou cellulaire-dépendante (*via* les cellules NK ou les cellules phagocytaires), permet d'envisager l'utilisation des bNAb dans une perspective de guérison en association avec des inducteurs de la transcription virale selon la stratégie *shock and kill* [14]. Il semblerait aussi que les anticorps neutralisants à large spectre soient capables, en interagissant avec les antigènes viraux, d'induire un effet *vaccin-like* et, ainsi, d'améliorer la réponse spécifique de l'hôte vis-à-vis du VIH [3]. Ce phénomène, déjà décrit dans d'autres modèles rétroviraux, nécessite d'être confirmé et que son mécanisme soit élucidé.

bNAb : quels obstacles en pratique ?

L'obstacle majeur à l'utilisation des bNAb est la diversité du VIH, que ce soit au niveau de l'espèce virale, du fait de son extrême diversification depuis son émergence chez l'homme, ou au niveau de la quasi-espèce, du fait de sa dérive génétique chez tout individu infecté sous l'effet des diverses pressions de sélection. Ainsi, aucun bNAb n'est efficace à 100 % sur l'ensemble des souches circulant de par le monde, ce qui implique d'utiliser des associations de bNAb ciblant des sites de vulnérabilité différents pour éviter les échecs. Partant de ce constat, différentes équipes ont généré des anticorps bi- voire tri-spécifiques, molécules artificielles dont il conviendra de surveiller l'immunogénicité dès les essais de phase 1 [15].

La diversification du VIH chez tout individu infecté est proportionnelle à la durée de l'infection et dépendante du niveau de réplication. Ainsi, on peut considérer que plus le virus se sera répliqué chez un individu, plus le risque d'avoir généré des mutants d'échappement aux bNAb sera important. Il paraîtrait donc logique de proposer l'utilisation des bNAb le plus tôt possible après la découverte de l'infection, afin de restreindre les risques d'échappement du VIH à la neutralisation. Ceci semble d'autant plus justifié que des essais de traitement par bNAb au stade de la primo-infection chez le macaque se sont montrés très concluants, tant sur le plan virologique (contrôle de la charge virale plasmatique et cellulaire) que sur le plan immunologique (induction d'une réponse CD8 spécifique) [16]. En tenant compte de ces éléments, une application d'intérêt serait par exemple, de proposer des bNAb à des nouveau-nés nés de mères séropositives dont la charge virale serait détectable au moment de l'accouchement.

Conclusion

Outre leur intérêt en prophylaxie, les bNAb offrent de nouvelles perspectives pour le traitement des patients infectés par le VIH. Plutôt qu'en concurrence avec les ARV dont l'efficacité, malgré des limites, n'est plus à prouver, les anticorps neutralisants à large spectre pourraient venir compléter leur action par des mécanismes différents. Seuls les essais cliniques à venir nous apporteront les réponses quant à leur positionnement, que ce soit pour une prise en charge précoce, seuls mais plus probablement associés aux ARV, ou pour une prise en charge tardive avec une finalité d'allégement thérapeutique ou d'atteinte du réservoir.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Burton DR, Mascola JR. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nat Immunol* 2015;16:571-6.

[2] Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, *et al.* Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction. *Nat Med* 2016;22:1260-7.

[3] Pegu A, Hessel AJ, Mascola JR, *et al.* Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunol Rev* 2017;275:296-312.

[4] Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nature Immunol* 2018;19:1179-88.

[5] Trkola A, Kuster H, Rusert P, *et al*. Delay in HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. *Nat Med* 2005;11:615-22.

[6] Horwitz JA, Halper-Stromberg A, Mouquet H, *et al*. HIV-1 suppression and durable control by combining single broadly neutralizing antibodies and antiretroviral drugs in humanized mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:16538-43.

[7] Barouch DH, Whitney JB, Moldt B, *et al*. Therapeutic efficacy of potent neutralizing HIV-1-specific monoclonal antibodies in SHIV-infected rhesus monkeys. *Nature* 2013;503:224-8.

[8] Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, *et al*. Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption. *N Engl J Med* 2016;375:2037-50.

[9] Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, *et al*. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *Nature* 2016;535:556-60.

[10] Lynch RM, Boritz E, Coates EE, *et al*. Virologic effects of broadly neutralizing antibody VRC01 administration during chronic HIV-1 infection. *Sci Transl Med* 2015;7:319ra206.

[11] Caskey M, Schoofs T, Gruell H, *et al*. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nat Med* 2017;23:185-91.

[12] Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, *et al*. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nat Med* 2018;24:1701-7.

[13] Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, *et al*. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature* 2018;561:479-96.

[14] Halper-Stromberg A, Lu CL, Klein F, *et al*. Broadly neutralizing antibodies and viral inducers decrease rebound from HIV-1 latent reservoirs in humanized mice. *Cell* 2014;158:989-99.

[15] Xu L, Pegu A, Rao E, *et al*. Trispecific broadly neutralizing antibodies mediate potent SHIV protection in macaques. *Science* 2017;358:85-90.

[16] Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, *et al*. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature* 2017;543:559-63.

Molécules antirétrovirales en développement

Jacques Reynes, Alexandra Calmy

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

GS-9131 – GS-9148

Le GS-9131 est une prodrogue du GS-9148, analogue nucléotidique en développement préclinique depuis plus d'une décennie [1]. Le GS-9131 est transformé par hydrolyse enzymatique (cathepsine A) intracellulaire en GS-9148, qui subit ensuite une double phosphorylation (kinases cellulaires) donnant le composé actif, le GS-9148 diphosphate.
In vitro, son activité antirétrovirale (ARV) est puissante et sa cytotoxicité et sa mitochondriotoxicité sont très faibles. Il est actif sur les différents VIH-1 (sous-types du groupe M, groupes N et O) et VIH-2. Son profil de résistance est unique pour cette classe de médicament. *In vitro*, son activité ne semble pas être affectée par les mutations K65R, L74V, M184V, ni les mutations de résistance de type TAM, incluant l'insertion T69 [2]. Par ailleurs, l'émergence de mutations sur des modèles cellulaires d'infection avec concentrations croissantes de GS-9131 est difficile et lente [3]. Enfin, ce composé possède une activité additive en combinaison avec le ténofovir alafénamide ou le ténofovir disoproxil fumarate, et synergique avec l'abacavir, le darunavir, le dolutégravir ou le bictégravir.
Un essai clinique de phase 2 (NCT03472326) est en cours en Ouganda et au Zimbabwe, chez des patients en échec virologique d'une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et 1 inhibiteur non nucléosidique (INNTI) de la transcriptase inverse. Si cet essai est concluant, le développement d'un INTI robuste vis-à-vis des mutations de résistances sélectionnées par des INTI de première génération serait un atout pour la simplification des régimes thérapeutiques prescrits à des patients porteurs de virus multi-exposés devenus multi-résistants.

Islatravir (MK-8591 ; EFdA)

L'islatravir ou EFdA (4-éthynyl-2-fluoro-2'-déoxyadénosine) est le premier représentant d'une nouvelle classe dénommée INTTI (inhibiteur nucléosidique de translocation de la transcriptase inverse) qui inhibe la transcriptase inverse non seulement par terminaison de chaînes, comme c'est habituellement le cas, mais également par une inhibition de la translocation.

Données virologiques

In vitro, le MK-8591 est actif sur VIH-1, VIH-2 et sur des souches porteuses de mutations de résistance aux INTI. Sur les souches « sauvages » (WT), il agit à des concentrations

au moins 10 fois plus faibles que le TAF, l'AZT ou 3TC (CI50 = 0,2 nM). Les mutations K65R, L74V et Q151M rendent le virus hypersensible à l'inhibition par le MK-8591. D'autres mutations diminuent modestement l'activité du MK-8591; les mutations M184V ou M184I réduisent la sensibilité au MK-8591 de 3,9 fois et 5 fois respectivement. Les mutations de type TAM et l'insertion RT69 ont également diminué la susceptibilité au MK-8591 de 4 et 10 fois respectivement [4].

Pharmacocinétique-Pharmacodynamie

Une étude de phase 1b évaluant l'islatravir en dose orale unique (0,5, 1, 2, 10 et 30 mg) chez des patients naïfs d'ARV [5] met en évidence des expositions plasmatique de l'islatravir et cellulaire du composé actif (ISL-TP) proportionnelles à la dose administrée. La demi-vie plasmatique est très longue, de l'ordre de 50-60 heures, et la demi-vie intracellulaire du composé actif (ISL-TP) d'environ 100-120 heures. La réduction moyenne de la charge virale (CV) était de -1,2 log 7 jours après la prise de 0,5 mg et de -1,6 log 10 jours après la prise de 10 et 30 mg.
L'islatravir en dose quotidienne répétée chez des sujets sains, aux doses de 0,25 et 0,75 mg/j pendant 28 jours et 5 mg/j pendant 42 jours, a permis d'obtenir des concentrations intracellulaires de ISL-TP excédant la CE50 dès 24 heures après la première dose pour les trois posologies. L'état d'équilibre de l'ISL-TP dans les PBMC était atteint à J28, avec une accumulation d'un facteur 10 environ et des taux intracellulaires se maintenant au dessus de la concentration cible environ 30 jours après l'arrêt [6].
Une formulation sous forme d'implant sous-cutané développé par la firme Merck a permis d'obtenir chez l'homme des concentrations sanguines suffisantes sur plus de 12 mois, permettant d'envisager une prophylaxie de longue durée [7]. Les données dans un modèle simien sur la protection en cas de challenge intra-rectal constituent une première démonstration expérimentale en PrEP [8].

Données cliniques

Un essai de phase 2 a évalué, en initiation de traitement ARV, différentes doses (0,25 mg qd, 0,75 mg qd, 2,25 mg qd) d'islatravir en association à la doravirine (DOR) et en comparaison avec la trithérapie TDF/3TC/DOR. Cet essai d'étude de doses et de la bithérapie ISL + DOR comportait trois phases : 1re phase de 24 semaines avec randomisation, en double aveugle, en 4 bras de 30 patients de trithérapies : ISL0,25 + 3TC + DOR, ISL0,75 + 3TC + DOR, ISL2,25 + 3TC + DOR, TDF/3TC/DOR ; 2e phase de 24 semaines (S24-S48) avec retrait du 3TC des 3 bras ISL ; 3e phase de maintenance avec sélection d'une seule dose d'ISL, fusion des 3 bras de bithérapies ISL/DOR et poursuite du bras TDF/3TC/DOR. Les 121 patients inclus avaient une CV médiane de 4,6 log. Sur 24 semaines, les courbes de diminution de la CV sous les 4 trithérapies sont superposables, avec une réduction moyenne de la CV dans les bras ISL entre -2,92 et -3,05 log et de -2,81 log dans le bras TDF/3TC/DOR. À S24, le taux d'indétectabilité avec CV > 50 copies/ml est supérieur à 87 % dans tous les groupes. Le devenir virologique 24 semaines après l'entrée dans la 2e phase est similaire dans les 4 bras (3 bras de bithérapie ISL + DOR et bras trithérapie TDF/3TC/DOR) [9].
Des essais de phase 3, plus larges, de la bithérapie islatravir/DOR en initiation et en switch vont débuter en 2019/2020. Le potentiel large de l'islatravir permet d'envisager des indications et des modalités d'administrations multiples.

Inhibiteurs d'entrée

Deux anticorps monoclonaux, l'un se liant au CD4, le UB-421, l'autre au CCR5, le leronlimab (antérieurement PRO 140) ont un développement déjà ancien mais un avenir encore imprécis.

Anti-CD4 : le UB-421

Le UB-421 est un anticorps monoclonal anti-CD4. Les données *in vitro* suggèrent une activité sur tous les isolats VIH testés; il présente une affinité de liaison au domaine 1 du CD4 50 à 100 fois plus élevée que la gp120 du VIH.
En monothérapie chez des patients naïfs d'ARV, administré en perfusions hebdomadaires de 10 mg/kg ou toutes les 2 semaines de 25 mg/kg, le UB-421 a conduit à une réduction de CV d'au moins 1 $\log_{10}$ c/ml dans tous les cas, avec une réduction moyenne maximale de 1,6 $\log_{10}$ c/ml après une dose et 2,7 $\log_{10}$ c/ml en doses répétées. Un essai ouvert de phase 2 chez 29 PVVIH contrôlés virologiquement a évalué, lors d'une interruption thérapeutique programmée, une monothérapie de UB-421 sous forme de 8 perfusions intraveineuses (cohorte 1 : 10 mg/kg toutes les semaines ou cohorte 2 : 25 mg/kg toutes les 2 semaines). Durant la phase de monothérapie, aucun participant n'a eu de rebond de CV supérieur à 400 c/ml ; 8 participants (28 %) ont eu des blips (entre 21 et 142 c/ml). Chez 5 participants ayant retardé la reprise thérapeutique, le rebond virologique est survenu entre 35 et 62 jours après la dernière dose d'UB-421. Les lymphocytes CD4 sont restés stables durant l'essai. Un rash a été constaté fréquemment (52 %) mais généralement transitoire et minime, ne conduisant à l'arrêt que dans un cas [10].

Anti-CCR5 : le leronlimab (PRO 140) [11]

Le leronlimab est un anticorps monoclonal humanisé IgG4 bloquant l'entrée du VIH par liaison au corécepteur CCR5 au niveau des domaines extracellulaires hydrophiles (alors que les petites molécules inhibitrices du CCR5 se lient à la partie transmembranaire hydrophobe du CCR5).
Il est actif sur les souches VIH-1 à tropisme CCR5, avec une médiane de la CI90 sur des virus B et non B de 15-17 nM. La barrière à la résistance apparaît élevée. Son action est synergique avec le MVC et il est actif sur des souches résistantes au MVC. Des interactions pharmacologiques ne sont pas attendues.
Le leronlimab est en développement clinique depuis plus d'une décennie. En administration IV unique de 5 et 10 mg/kg, la réduction moyenne maximale de la CV obtenue à J12 est de 1,83 $\log_{10}$ c/ml. En injection SC, la réduction médiane maximale de la CV est, respectivement, de 1,74 et de 1,16 $\log_{10}$ c/ml avec une dose de 324 mg toutes les semaines ou 2 semaines.
Les essais de phase 2b et 3 ont évalué le leronlimab en stratégie de maintenance en monothérapie SC hebdomadaire (études CD01 et CD03) et chez des patients en échec (étude CD02). La dose de 350 mg SC hebdomadaire s'est révélée insuffisante, avec plus de 40 % d'échecs virologiques dans les 12 premières semaines. Moins d'échecs sont observés aux doses de 525 et surtout 700 mg hebdomadaires [12].
L'étude CD02 comportait une première phase randomisée d'une semaine comparant le leronlimab SC 350 mg au placebo, puis une deuxième phase avec le leronlimab ajouté à un traitement optimisé. Parmi les 52 patients inclus, en échec virologique avec une

souche R5 résistante à plusieurs classes d'ARV, la proportion de patients ayant une réduction de CV d'au moins 0,5 log après 1 semaine (critère principal) était significativement plus élevée dans le bras leronlimab. CytoDyn a déposé une demande d'homologation du leronlimab auprès de la FDA dans cette indication.

Inhibiteur de capside : GS-6207

La capside (CA) du VIH-1 est une structure protéique virale conique hexamérique qui contient le génome ARN viral et des protéines associées, dont les enzymes transcriptase inverse et intégrase. La capside protéique (p24) avec son contenu (core viral) constitue une cible thérapeutique potentielle, du fait de sa séquence hautement conservée et de ses multiples fonctions dans la réplication virale. Des petites molécules sont susceptibles de se lier en différents sites de la capside virale et d'interférer avec des étapes précoces et tardives du cycle de réplication du VIH. La sélection *in vitro* de mutations de résistance vis-à-vis de ces petites molécules est possible, mais semble associée à une forte réduction de la capacité réplicative. Si de nombreux composés inhibiteurs de capside sont restés au stade préclinique, deux molécules : GS-CA1 et GS-6207 (un analogue du GS-CA1, aussi appelé GS-CA2) ont retenu l'intérêt en raison de leur activité à très faible concentration et de leurs concentrations plasmatiques efficaces prolongées après une seule injection chez l'animal [13].
Le GS-6207, premier composé en développement clinique dans cette nouvelle classe, a une haute affinité de liaison aux hexamères de la capside du VIH-1 avec une cinétique lente de dissociation. Il inhibe à une concentration picomolaire plusieurs étapes du cycle dépendantes de la capside (notamment désassemblage de la capside, transport nucléaire, assemblage de la capside). *In vitro,* il est hautement actif sur un large panel de souches, sans antagonisme et sans résistance croisée avec les ARV d'autres classes. Le GS-6207 a une faible cytoxicité sur des lignées de cellules humaines et cellules primaires (incluant hépatocytes) [14].
En phase 1 (volontaires sains), administré en SC en dose unique croissante (30, 100, 300, 450 mg), la demi-vie plasmatique du GS-6207 est en médiane de 30 à 43 jours, avec une concentration plasmatique moyenne après 12 semaines restant supérieure, pour les doses ⩾ 100 mg, à la CI95 ajustée aux protéines (3,87 ng/ml) [15]. Un essai de phase 1b, randomisé en double aveugle, a évalué GS-6207 en monothérapie pendant 10 jours à des doses croissantes contre placebo, avec 6 patients pour chaque dose (50, 150, 450 mg, placebo). Après une injection SC unique à J1, les patients recevaient tous à partir de J10 une trithérapie orale (TAF/FTC/BIC). Sous monothérapie, les évolutions médianes (et extrêmes) de la CV étaient à J10 de – 1,7 [– 1,2 ; – 2,4], – 1,8 [– 1,5 ; – 2,1], – 2,2 [– 1,6 ; – 2,9] et – 0,2 [– 0,4 ; – 0,1] $\log_{10}$ c/ml. Aucune résistance n'a été détectée sous traitement. La tolérance a été bonne avec des réactions locales minimes ou modérées transitoires [16].

Inhibiteurs de maturation : GSK2838232 et GSK3643640254

La phase de maturation est une phase tardive du cycle du VIH-1, essentielle à la production de virions infectieux. Elle fait intervenir une série de réactions de clivage médiées par la protéase du VIH-1, avec un dernier événement intervenant dans la polyprotéine structurale Gag au niveau d'un site entre la p24/CA (capside) et le SP1 (*spacer peptide 1*). Ce clivage entraîne un réarrangement structural, transformant la particule

virale immature en un virion mature infectieux. Les inhibiteurs de maturation se lient à la protéine Gag et inhibent le clivage protéolytique entre p24/CA et SP1.
Le développement des inhibiteurs de maturation est ancien et marqué par de multiples arrêts pour diverses raisons. Le bevirimat, chef de file de la première génération, a vu son développement clinique interrompu devant le constat que près de la moitié des patients étaient non répondeurs du fait d'un polymorphisme naturel proche du site de clivage. La mise au point d'une deuxième génération d'inhibiteurs de maturation insensibles à ce polymorphisme dans Gag a vu d'abord le développement clinique du composé GSK3532795 (anciennement BMS-955176). Dans un essai de phase 2b évaluant le GSK3532795 avec 3 doses différentes en association à TDF/FTC, les taux de suppression virologique à S24 étaient similaires à celui du bras comparateur TDF/FTC + EFV. Cependant, le constat sous GSK3532795 d'une fréquence plus élevée de troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales) et de l'émergence de mutations sur la transcriptase inverse (principalement 184) et Gag a conduit à l'arrêt du développement de ce produit [17].
Le GSK2838232 est un inhibiteur de maturation de deuxième génération dont la pharmacocinétique a été optimisée par un boost de ritonavir bien toléré chez 124 sujets sains [18]. Son activité ARV a été évaluée chez 33 PVVIH dans un essai ouvert de phase 2a de recherche de dose (cohortes 20, 50, 100, 200 mg) en monothérapie pendant 10 jours avec boost par cobicistat 150 mg qd [19]. La demi-vie plasmatique moyenne, évaluée à J10, était de l'ordre de 16 à 19h. La réduction maximale moyenne de CV dans chaque cohorte était de -0,67, -1,56, -1,32 et -1,70 $\log_{10}$ c/ml. Parmi les 28 sujets avec des données de génotype avant et après traitement, deux ont eu une émergence d'un mélange A364A/V, dont un avec résistance phénotypique à J11 dans la cohorte 50 mg.
Le GSK3640254 est un inhibiteur de maturation de nouvelle génération. Dans les deux premières études de phase 1 chez des adultes sains, aucun signal défavorable en terme de tolérance n'a été relevé. Deux formulations orales ont une biodisponibilité comparable ; la demi-vie plasmatique est d'environ 22h. Une première phase 2 chez des PVVIH a débuté en 2019 (actuellement suspendue en attente d'analyses virologiques complémentaires sur l'émergence de mutations de résistance à J11) (Clinical Trials.gov Identifier NCT03784079).

Liens d'intérêt
J. Reynes a reçu des subventions pour sa participation à des conférences scientifiques, des honoraires pour des activités de formation et de consultant de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, MSD et ViiV Healthcare. A. Calmy a reçu une subvention pour sa participation à une conférence scientifique franco-suisse par Gilead Sciences en 2018 et en 2019.

Références

[1] Cilhar T, Ray AS, Boojamra CS, *et al*. Design and profiling of GS-9148, a novel nucleotide analog active against nucleoside-resistant variants of human immunodeficiency virus type 1, and its orally bioavailable phosphonoamidate prodrug, GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:655-65.

[2] White K, Margot N, Stray K, *et al*. GS-9131 is a novel NRTI with activity against NRTI-resistant HIV-1. CROI, Seattle, 13-16 February 2017, Abstract 436. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/gs-9131-novel-nrti-activity-against-nrti-resistant-hiv-1

[3] Ibanescu RI, Oliviera M, Spira B, *et al*. Favourable outcome of in vitro selections with novel NRTI prodrug GS-9131. CROI, Seattle, 4-7 March 2019, Abstract 482. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/favourable-outcome-vitro-selections-novel-nrti-prodrug-gs-9131

[4] Grobler JA, Huang Q, Hazuda DJ. Efficacy of MK-8591 against diverse HIV-1 subtypes and NRTI-resistant clinical isolates. HIV Drug Therapy, Glasgow, 28-31 October 2018.

[5] Matthews RP, Schürmann D, Rudd DJ, *et al.* Single doses as low as 0,5 mg of the novel NRTTI MK-8591 suppress HIV for at least seven days. 9th International Conference on HIV Science (IAS) Paris, 2017. Abstract TUPDB0202 LB. [Internet] http://programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/5525

[6] Matthews RP, Rudd DJ, Levine V, *et al*. Multiple daily doses of MK-8591 as low as 0,25 mg are expected to suppress HIV. CROI, Boston, 2018. Abstract 26. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/multiple-daily-doses-mk-8591-low-025-mg-are-expected-suppress-hiv

[7] Matthews RP, Barrett SE, Patel M, *et al*. First-in-human trial of MK-8591-eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year. 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico 21-24 July 2019. Abstract TUAC0401LB. [Internet] http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4843

[8] Markowitz M, Gettie A, St Bernard L, *et al.* Once-weekly oral dosing of MK-8591 protects male rhesus macaques from intrarectal SHIV109CP3 challenge. *J Infect Dis* 2019 Jun 7. pii: jiz271.

[9] Molina JM, Yazdanpanah Y, Saud AA, *et al.* MK-8591 at doses of 0.25 to 2,25 mg QD, in combination with doravirine establishes and maintains viral suppression through 48 weeks in treatment-naïve adults with HIV-1 infection. 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico 21-24 July, 2019, Abstract WEAB0402LB. [Internet] http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4789

[10] Wang CY, Wong WW, Tsai HC, *et al*. Effect of anti-CD4 antibody UB-421 on HIV-1 rebound after treatment interruption. *N Engl J Med* 2019;380:1535-45.

[11] Thompson MA. The return of PRO 140, a CCR5-directed mAB. *Curr Opin HIVAIDS* 2018;13:346-53.

[12] Dhody K, Kazempour K, Pourhassan N, *et al.* PRO 140 (leronlimab) SC: Long-acting single-agent maintenance therapy (SAMT) for HIV-1 infection. CROI, Seattle, March 4-7, 2019. Poster Abstract 486. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/pro-140-sc-long-acting-single-agent-maintenance-therapy-hiv-1-infection

[13] Singh K, Gallazzi F, Hill KJ, *et al.* GS-CA Compounds: First-In-Class HIV-1 Capsid Inhibitors Covering Multiple Grounds. *Front Microbiol* 2019;10:1227.

[14] Yant SR, Mulato A, Stepan G, *et al*. GS-6207, A potent and selective first-in-class long-acting HIV-1 capsid inhibitor. CROI, Seattle, March 4-7, 2019. Abstract 480. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/gs-6207-potent-and-selective-first-class-long-acting-hiv-1-capsid-inhibitor

[15] Sager JE, Begley R, Rhee M, *et al.* Safety and PK of subcutaneous GS-6207, a novel HIV-1 capsid inhibitor. CROI, Seattle, March 4-7, 2019. Abstract 141. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/safety-and-pk-subcutaneous-gs-6207-novel-hiv-1-capsid-inhibitor

[16] Daar ES, McDonald C, Crofoot G, *et al.* Safety and antiviral activity over 10 days following a single dose of subcutaneous GS-6207, a first-in class, long-acting HIV capsid inhibitor in people living with HIV. 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico 21-24 July, 2019; Poster Abstract LBPEB13. [Internet] https://programme.ias2019.org/Abstract

[17] Morales-Ramirez J, Bogner JR, Molina JM, *et al*. Safety, efficacy, and dose response of the maturation inhibitor GSK3532795 (formerly known as BMS-955176) plus tenofovir/emtricitabine once daily in treatment-naive HIV-1-infected adults: Week 24 primary analysis from a randomized Phase IIb trial. *PLoS One* 2018;13: e0205368.

[18] Johnson M, Jewell RC, Peppercorn A, *et al.* The safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of GSK2838232, a novel 2nd generation HIV maturation inhibitor, as assessed in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect* 2018;e00408.

[19] DeJesus E, Harward S, Jewell RC, *et al.* A phase IIa study of novel maturation inhibitor GSK2838232 in HIV patients. CROI, Seattle, March 4-7 2019. Abstract 142. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/phase-iia-study-novel-maturation-inhibitor-gsk2838232-hiv-patients

SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES ANTIRÉTROVIRAUX

Caroline Solas, Gilles Peytavin

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antirétroviraux (ARV) est disponible depuis la fin des années 1990. La forte variabilité pharmacocinétique et les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques établies pour la majorité d'entre eux ont rapidement conduit à recommander la réalisation d'un STP, notamment en France, pour optimiser la prise en charge du traitement en termes d'efficacité, en particulier sur des VIH résistants, et de prévention de la toxicité. Le STP permet également d'optimiser la gestion des nombreuses interactions médicamenteuses entre les ARV et les co-médications liées aux fréquentes comorbidités associées au VIH telles le cancer, les complications cardiovasculaires ou encore la transplantation d'organe [1].

Intérêt et niveau de preuve du STP des antirétroviraux

Le niveau de preuve du STP a été établi sous l'égide de la Société française de pharmacologie et thérapeutique pour les ARV de 1re génération : éfavirenz et névirapine, atazanavir, indinavir, lopinavir et saquinavir [2-7].

Les spécificités du STP des ARV dépendent de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, les classant en deux groupes : l'un représenté par les ARV fortement métabolisés au niveau hépatique, présentant une variabilité importante des concentrations plasmatiques corrélées à l'efficacité et/ou la toxicité, et l'autre par les ARV peu métabolisés, caractérisés par une élimination majoritairement rénale imposant des adaptations de posologie et pouvant présenter une toxicité concentration-dépendante. En fonction de ces spécificités, les indications du STP seront plus ou moins nombreuses avec un niveau de recommandation plus ou moins important (*tableau 1*).

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) se différencient assez significativement des autres ARV par leurs caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques conduisant à un profil d'exposition peu variable et d'interactions médicamenteuses assez favorable. De plus, étant des prodrogues, les INTI ne répondent pas parfaitement aux prérequis du STP, la forme active correspondant au dérivé triphosphorylé intracellulaire, peu corrélé à la concentration plasmatique et dont le dosage est effectué par des méthodes non standardisées. Cependant, le STP peut être utile dans certaines situations, pour quelques molécules en particulier comme le ténofovir, du fait d'une toxicité rénale dépendante de la concentration plasmatique, nécessitant des adaptations de doses en fonction du DFGe.

Concernant les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs d'intégrase (INI) et l'antagoniste du CCR5, le STP est recommandé compte tenu d'une forte variabilité pharmacocinétique inter-individuelle, d'une relation concentration plasmatique-réponse et/ou concentration plasmatique-toxicité et d'un potentiel d'interactions médicamenteuses plus ou moins élevé selon les molécules. En effet, ces ARV sont caractérisés par un métabolisme hépatique intense, dépendant principalement des cytochromes P450 (CYP450), une forte liaison

protéique et ils sont également substrats de nombreux transporteurs, ce qui contribue à un profil pharmacocinétique très variable d'un individu à l'autre. Leur élimination est majoritairement biliaire et peut nécessiter des précautions chez l'insuffisant hépatique. De plus, la prise de ces traitements requiert souvent des spécifications par rapport à l'alimentation ou à des co-médications pouvant impacter fortement leur exposition.
L'index thérapeutique de ces molécules étant assez étroit, l'impact d'une sur- ou sous-exposition peut conduire, respectivement, à des toxicités ou à la sélection de variants résistants. Enfin, l'observance, garante du succès du traitement, reste encore souvent difficile à stabiliser sur des traitements chroniques, avec parfois des observances dissociées entre ARV, notamment lorsqu'ils sont génériqués. Dans la forme actuelle conventionnelle, le STP des ARV par la mesure des concentrations plasmatiques n'est pas considéré comme le *gold standard de* la mesure de l'observance, en particulier au regard de la demi-vie relativement courte de la plupart des molécules, mais il peut souvent confirmer ou aider à identifier des profils de patients inobservants.
Enfin, en l'état actuel des connaissances, le STP n'est pas indiqué pour l'inhibiteur de fusion enfuvirtide (T20), peptide non métabolisé par le foie présentant un profil pharmacocinétique peu variable, une faible relation concentration-effet, pas d'interactions médicamenteuses et, quoiqu'il en soit, rarement utilisé en pratique.

Tableau 1 Indications du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antirétroviraux

Classe thérapeutique	DCI	Indication du STP
INTI	Abacavir, emtricitabine, lamivudine, zidovudine	Éventuellement utile dans certaines indications
	Ténofovir disoproxil fumarate, ténofovir alafénamide	Utile dans certaines indications
INNTI	Éfavirenz, doravirine, rilpivirine, étravirine, névirapine	Recommandé
IP	Amprénavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, indinavir, tipranavir	Recommandé
	Ritonavir	Recommandé*
INI	Bictégravir, dolutégravir, elvitégravir, raltégravir	Recommandé
Antagoniste du CCR5	Maraviroc	Recommandé

** Si utilisé comme antirétroviral ; en tant que booster « éventuellement utile ».*
INTI : inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteurs de protéase ; INI : inhibiteurs de l'intégrase.

Monitorage des concentrations d'antirétroviraux

En pratique, le STP se réalise sur un prélèvement sanguin (plasma de préférence), effectué en période résiduelle (avant l'administration suivante), à l'état d'équilibre, généralement 1 mois après l'initiation du traitement en particulier pour les ARV inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques, y compris les boosters (ritonavir et cobicistat). La mesure de la concentration plasmatique résiduelle est réalisée par des méthodes utilisant des techniques non automatisées de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ou à une détection UV (CLHP-UV) ou à une détection fluorimétrique.

Situations pratiques d'usage du STP

Le STP des ARV est indiqué pour évaluer l'efficacité virologique du traitement, identifier un échec virologique précoce dû à une sous-exposition ou une toxicité concentration-dépendante. Une exposition inadéquate d'ARV peut être consécutive à une interaction médicamenteuse, un défaut d'observance, une malabsorption ou un dosage inadapté chez un individu donné compte tenu de la variabilité pharmacocinétique de ces molécules et/ou d'un contexte physiopathologique spécifique (insuffisance hépatique, insuffisance rénale, enfant, nouveau-nés, poids extrêmes) [1]. En cas d'échec virologique, la mesure des concentrations plasmatiques des ARV doit accompagner idéalement la réalisation d'un test génotypique de résistance du VIH, permettant de confirmer que le génotype est bien réalisé sous pression de sélection et que l'échec n'est pas lié à une prise inadéquate des ARV, le niveau de concentrations devant justifier les doses et l'efficacité thérapeutique attendue. Sans cette précaution d'usage, le risque d'interprétation erronée des résultats est important : score de sensibilité génotypique pleinement sensible avec complète inobservance ou trop faible quotient inhibiteur.

En dehors de ces indications classiques, le STP peut s'avérer utile dans certaines situations plus spécifiques ou peut être associé à d'autres mesures des ARV (Cmax) ou dans d'autres matrices biologiques. Un dosage d'ARV peut être conseillé dans les situations suivantes :

- Toute détection de mutations de résistance primaires avant instauration d'un traitement *ARV* ou d'une charge virale faible voire indétectable lors de la découverte d'une sérologie VIH positive devraient faire évoquer la prise récente d'un traitement ARV, à confirmer par un dosage des ARV dans le plasma (si récent) ou les cheveux (si plus ancien) [8].
- Face à des concentrations plasmatiques résiduelles basses, probablement inefficaces des ARV, la mesure couplée des concentrations plasmatiques résiduelle et maximale (ou une mini-cinétique T0, T1h, T2h, T3 ou T4h) peut être envisagée chez un patient, de manière à faire le diagnostic différentiel entre malabsorption intestinale et difficulté d'observance.
- La mesure des concentrations plasmatiques avant et après une séance d'hémodialyse, puis en maximale après la prise des ARV à l'issue de la séance, permet de vérifier l'observance du traitement ARV et la dialysance des composés épurés ou l'éventuelle accumulation et toxicité de ceux qui sont moins éliminés ou surdosés.
- Chez les femmes enceintes sous ARV, la mesure régulière de ceux-ci tout au long de la grossesse permet de détecter rapidement un sous- ou surdosage. Dans les premières semaines de grossesse, le STP permet de mieux appréhender l'impact des vomissements sur la biodisponibilité orale des ARV, de diagnostiquer l'usage de produits interférents comme le kaolin (utilisé en automédication pour diminuer le reflux gastro-œsophagien, l'argile piège la plupart des médicaments et électrolytes grâce à sa grande surface d'adsorption, cf. anémie microcytaire consécutive), d'anticiper les augmentations de doses nécessaires en fin de 2e – début de 3e trimestre (par exemple avec le darunavir/r) de manière à compenser la sous-exposition consécutive aux modifications pharmacocinétiques de la fin de grossesse ou encore d'établir le lien entre la survenue d'éventuels effets indésirables (par exemple cytolyse gravidique, hyperbilirubinémie à l'atazanavir) et un surdosage d'ARV [9-11].
- Chez les nouveau-nés ou au sang de cordon, la mesure des concentrations plasmatiques de zidovudine (AZT) et de son métabolite glucuroconjugué inactif G-AZT

a permis (à l'époque où les femmes recevaient des traitement ARV à base d'AZT pendant toute la grossesse) de constater son accumulation fœtale, en partie en raison de l'immaturité de la glucuroconjugaison, et de mieux comprendre l'origine des profondes anémies néonatales consécutives. Plus récemment, la mesure des anti-intégrases (raltégravir et dolutégravir) dans le sang de cordon a montré leur persistance néonatale post-administration maternelle et leur potentiel rôle prophylactique de l'infection [12,13].

- La mesure des concentrations d'ARV dans les cheveux à des fins diagnostiques d'inobservance thérapeutique peut se révéler un outil complémentaire du STP plasmatique. Elle permet en effet de compenser la relative courte demi-vie d'élimination de certains ARV par une incorporation capillaire quotidienne synonyme d'accumulation (1 cm de cheveux témoigne de l'exposition mensuelle des ARV). Récemment, très utilisée dans les stratégies de prophylaxie pré-exposition (PrEP), la mesure des concentrations capillaires des ARV est plutôt considérée comme un marqueur d'exposition au long cours, alors que la mesure des concentrations plasmatiques reflèterait plutôt le court terme [14-16].
- La mesure des concentrations d'ARV dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) : ce prélèvement est effectué dans un contexte de suspicion d'encéphalopathie à VIH ou de troubles neurocognitifs, afin de vérifier une exposition adéquate des ARV dans ce compartiment. Il doit toujours s'accompagner d'un prélèvement sanguin concomitant pour évaluer à la fois la diffusion et le niveau d'exposition, et appréhender une adaptation de posologie ou une optimisation du traitement ARV.
- Dans les pays ou régions ne disposant pas de structures/ d'équipement permettant la réalisation des dosages sanguins, la collection de matrices biologiques sur papier buvard (*dried blood spots* ou DBS) peut aussi convenir pour la réalisation de STP. Réalisable par simple piqûre au bout du doigt, ne nécessitant que peu de précautions de stockage une fois séchés et conservés déshydratés à température ambiante, les échantillons peuvent voyager par voie postale en l'état et être analysés de manière classique après désorption du support. Malgré une sensibilité moindre compte tenu du faible volume déposé par spot (50 µL), ils peuvent ainsi servir à des fins pharmacologiques (STP) comme virologiques (charges virales VIH et tests génotypiques de résistance) [17].

Interprétation des résultats des concentrations plasmatiques

Elle est réalisée en tenant compte du temps de prélèvement (intervalle entre dernière prise et prélèvement), des posologies respectives des différents ARV, des co-médications et/ou autres cofacteurs pouvant affecter l'exposition (insuffisance hépatique et/ou rénale, grossesse, poids extrêmes…). Dans les situations difficiles, elle sera idéalement réalisée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues ou tout autre spécialiste bienvenu pour son avis éclairé.

Une adaptation de posologie peut être proposée selon les résultats des dosages plasmatiques après avoir vérifié l'observance, les interactions médicamenteuses, le respect de la prise avec l'alimentation recommandée ou obligatoire pour certains ARV (darunavir, rilpivirine, étravirine, elvitégravir) et en tenant compte des résultats virologiques et du profil de tolérance. Une nouvelle mesure des concentrations à la posologie adaptée devra être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Conclusion

Le monitorage des concentrations plasmatiques des ARV est un outil indispensable d'une prise en charge au long cours d'un traitement ARV qui doit être parfaitement efficace sur plusieurs décennies et au sein d'autres co-médications souvent associées.

Liens d'intérêt
G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites. C. Solas a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr P Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Annexe pharmacologique (Mars 2018). [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/03/experts-vih_pharmacologie.pdf

[2] Solas C, Muret P ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'atazanavir. *Therapie* 2011;66:213-9.

[3] Muret P, Solas C ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du saquinavir. *Therapie* 2011;66:207-12.

[4] Solas C, Gagnieu MC ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'efavirenz. *Therapie* 2011;66:197-205.

[5] Muret P, Piedoux S, Solas C, *et al*. pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de la névirapine. *Therapie* 2011;66:187-95.

[6] Barrail-Tran A, Taburet AM, Poirier JM ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du lopinavir. *Therapie* 2011;66:231-8.

[7] Barrail-Tran A, Taburet AM, Poirier JM ; pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'indinavir. *Therapie* 2011;66:239-46.

[8] Wirden M, Charpentier C, Tubiana R, *et al.* HIV-1 diagnosis with unquantifiable viraemia: Don't be naive, look for antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:630-2.

[9] Khoo S, Peytavin G, Burger D, *et al.* Pharmacokinetics and safety of darunavir/ritonavir in HIV-infected pregnant women. *AIDS Rev* 2017;19:16-23.

[10] Lê MP, Mandelbrot L, Descamps D, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of ritonavir-boosted atazanavir (300/100 mg once daily) in HIV-1-infected pregnant women. *Antivir Ther* 2015;20:507-13.

[11] Mandelbrot L, Mazy F, Floch-Tudal C, *et al.* Atazanavir in pregnancy: Impact on neonatal hyperbilirubinemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:18-21.

[12] Clavel-Osorio C, Cazassus F, Stegmann S, *et al.* One-month transplacental pharmacokinetics of raltegravir in a premature newborn after short-course treatment of the HIV-1-infected mother. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6393-4.

[13] Pain JB, Lê MP, Caseris M, *et al.* Pharmacokinetics of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*.2015;59:3660-2.

[14] Bernard L, Peytavin G, Vuagnat A, *et al.* Indinavir concentrations in hair from patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;352:1757-8.

[15] Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, *et al*. Women's Interagency HIV Study (WIHS). Protease inhibitor levels in hair strongly predict virologic response to treatment. *AIDS* 2009;23:471-8.

[16] Liu AY, Yang Q, Huang Y, *et al.* Strong relationship between oral dose and tenofovir hair levels in a randomized trial: Hair as a potential adherence measure for pre-exposure prophylaxis (PrEP). *PLoS One* 2014;9:e83736.

[17] De Truchis P, Lê MP, Daou M, *et al.* High efficacy of first-line ART in a West African cohort, assessed by dried blood spot virological and pharmacological measurements. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:3222-7.

Interactions médicamenteuses

Catia Marzolini

Principes pharmacocinétiques de base

Voies métaboliques

Le métabolisme des médicaments s'effectue par des réactions soit de phase I soit de phase II, qui mènent à la formation de composés hydrosolubles en vue de leur élimination. Les réactions de phase I comprennent en majeure partie des réactions d'oxydation effectuées par des mono-oxygénases telles que les cytochromes P450 (CYP), alors que les réactions de phase II conduisent à la formation de composés conjugués par des enzymes tels que, par exemple, les UDP-glucuronosyltransférases. Certains médicaments ont la capacité d'inhiber ou d'induire les enzymes métaboliques de phase I ou II (médicaments prédateurs) et, par conséquent, peuvent causer des interactions médicamenteuses résultant en une augmentation ou diminution des concentrations plasmatiques de médicaments substrats de ces enzymes (médicaments victimes) [1].

Inhibition enzymatique

L'inhibition enzymatique est le plus souvent compétitive (compétition entre le médicament inhibiteur et substrat pour le même site de liaison à l'enzyme) et se manifeste rapidement après l'introduction d'un médicament inhibiteur. L'effet d'inhibition disparaît lorsque le médicament inhibiteur est éliminé de l'organisme. L'inhibition est le plus souvent réversible, mais peut aussi être irréversible lorsqu'un métabolite se lie de manière covalente à l'enzyme, menant ainsi à son inactivation permanente. L'inhibition enzymatique conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament victime et à une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique, avec pour conséquence un risque de toxicité [1].

Induction enzymatique

L'induction enzymatique survient lorsque des médicaments sont capables d'augmenter la synthèse d'enzymes métaboliques. De ce fait, l'effet d'induction s'installe progressivement, atteint son maximum deux semaines environ après l'introduction du médicament inducteur et persiste plusieurs jours après l'arrêt du médicament inducteur. L'induction enzymatique se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques du médicament victime et une diminution de la durée de l'effet thérapeutique, ce qui peut conduire à un échec thérapeutique [1].

Transporteurs de médicaments

Les interactions médicamenteuses peuvent également impliquer les transporteurs de médicaments qui sont exprimés au niveau de l'intestin, du foie et du rein et qui, par

conséquent, jouent un rôle dans les processus d'absorption, de distribution et d'élimination des médicaments. Les transporteurs de médicaments sont classés en transporteurs d'influx et d'efflux. Les premiers ont pour but de favoriser l'entrée du médicament dans un organe alors que les seconds facilitent sa sortie. Il est important de relever que l'effet d'inhibition ou d'induction d'un transporteur de médicament va dépendre de sa fonction (influx ou efflux) ainsi que de sa localisation membranaire (apicale ou basolatérale). Par exemple, l'intestin exprime les transporteurs d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et *breast cancer resistance protein* (BCRP) dont l'inhibition va avoir pour effet d'augmenter l'absorption d'un médicament substrat alors que l'induction va diminuer son absorption [1].

Principaux types d'interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent être de nature pharmacodynamique ou pharmacocinétique. Les interactions pharmacodynamiques se produisent lorsqu'un médicament modifie la réponse pharmacologique d'un autre médicament, soit en antagonisant soit en potentialisant son effet.
Les interactions pharmacocinétiques surviennent lorsqu'un médicament altère l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'excrétion d'un autre médicament. Les facteurs modifiant l'absorption des médicaments sont : le changement de pH gastrique ; la chélation (certains médicaments peuvent former des complexes insolubles avec d'autres médicaments/composés au niveau du tractus gastro-intestinal) ; la modification de la mobilité/vidange intestinale ; l'inhibition/induction des enzymes métaboliques ou des transporteurs intestinaux. La distribution des médicaments peut être changée en raison d'un déplacement de la liaison aux protéines. Le métabolisme des médicaments peut être altéré par l'inhibition/induction des enzymes métaboliques ou des transporteurs hépatiques. Finalement, l'excrétion des médicaments peut être réduite par l'inhibition de transporteurs rénaux [1].

Interactions médicamenteuses avec les médicaments antirétroviraux

Les médicaments antirétroviraux (ARV) ont un potentiel d'interactions médicamenteuses élevé. Ils peuvent être la cible ou la cause d'interactions médicamenteuses conduisant à une diminution ou à une augmentation de l'exposition du médicament ARV ou de celle du co-médicament, exposant ainsi au risque d'échec thérapeutique ou de toxicité.
Les inhibiteurs d'intégrase (INI) tels que le raltégravir, le dolutégravir et le bictégravir, certains inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) tels que la rilpivirine et la doravirine ainsi que l'inhibiteur d'entrée maraviroc sont métabolisés au niveau hépatique, mais n'ont pas d'effets inhibiteurs ou inducteurs sur les enzymes métaboliques et, par conséquent, sont essentiellement victimes d'interactions médicamenteuses.
En revanche, les INNTI éfavirenz, étravirine et névirapine induisent les enzymes métaboliques, alors que le ritonavir et le cobicistat, utilisés pour booster les IP et l'INI elvitégravir, inhibent les enzymes métaboliques ainsi que les transporteurs de médicaments et sont donc des prédateurs d'interactions médicamenteuses (*tableau 1*) [2].

Tableau 1 Sélection de médicaments antirétroviraux substrats, inhibiteurs et inducteurs d'enzymes métaboliques et de transporteurs de médicaments

Médicament antirétroviral	Cytochrome						UGT	Transporteur		
	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	1A1	OATP	P-gp	BCRP
Atazanavir						X	X	X	X	X
Darunavir						X		X	X	x
Lopinavir						X		X	X	X
Ritonavir	0	o	0	0	x	X	0	x	X/0	X
Doravirine										
Éfavirenz		0	X	X		0	0			
Étravirine			x	x		0	0		x	
Névirapine		0				0				
Rilpivirine										
Bictégravir										
Elvitégravir			0							
Dolutégravir										
Raltégravir										
Maraviroc										
Cobicistat					x	X		x	X	X

Voie métabolique principale *Voie métabolique mineure*

X : inhibiteur puissant ; X : inhibiteur modéré ; x : inhibiteur faible ; O : inducteur modéré ; o : inducteur faible.

BCRP = breast cancer resistance protein ; OATP = organic anion transporting polypeptide ; P-gp = P-glycoprotéine.

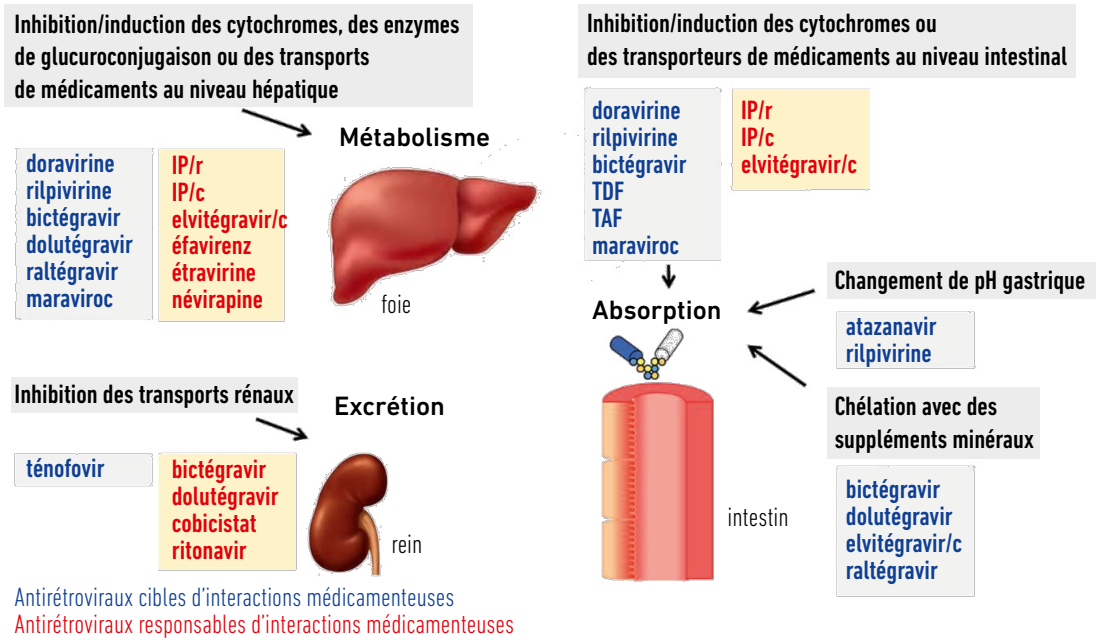
Le booster pharmacocinétique ritonavir a également des propriétés inductrices alors que le cobicistat n'a qu'un effet d'inhibition, ce qui explique des différences au niveau de leur profil d'interactions médicamenteuses [3]. Par exemple, le ritonavir ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de l'anticoagulant dabigatran (en raison des effets mixtes d'induction et d'inhibition du ritonavir sur la P-gp qui se compensent et qui, par conséquent, atténuent l'importance de l'interaction). En revanche, le cobicistat double l'exposition du dabigatran (en raison de son seul effet d'inhibition sur la P-gp entrainant une augmentation de l'absorption du dabigatran) [4].

Les interactions pharmacocinétiques avec les médicaments ARV peuvent survenir au niveau de l'absorption, du métabolisme ou de l'excrétion selon les mécanismes suivants (*figure 1*):

- changement de pH gastrique : par exemple, les médicaments antiacides réduisent substantiellement l'absorption de l'atazanavir ou de la rilpivirine car leur solubilité requiert un faible pH gastrique [5] ;
- chélation : par exemple, les cations divalents tels que l'aluminium, le calcium, le magnésium ou le fer contenus dans les suppléments minéraux ou les antiacides,

forment un complexe avec les INI au niveau du système gastro-intestinal, entravant ainsi leur absorption [6] ;
- inhibition/induction du CYP3A4 et/ou transporteurs au niveau intestinal : par exemple, la rifampicine diminue significativement l'absorption du ténofovir alafénamide (TAF) en raison de l'induction des transporteurs intestinaux P-gp et BCRP. Ces transporteurs d'efflux ont pour but de refouler TAF hors de l'entérocyte [7] ;
- inhibition/induction des CYP et/ou enzymes de glucuroconjugaison et/ou transporteurs hépatiques : par exemple, les IP boostés par le ritonavir ou le cobicistat augmentent l'exposition de plusieurs statines en raison de l'inhibition du CYP3A4 et/ou des transporteurs hépatiques, exposant ainsi au risque de myopathie ou rhabdomyolyse [8] ;
- inhibition des transporteurs rénaux : par exemple, le dolutégravir et le bictégravir inhibent le transporteur de cations organiques OCT2 en charge de l'entrée de la metformine dans les cellules tubulaires. Par ailleurs, le cobicistat et le ritonavir inhibent le transporteur *multidrug and toxin extrusion protein* MATE1, responsable de l'excrétion urinaire de la metformine, augmentant ainsi l'exposition de l'antidiabétique et par conséquent le risque d'acidose lactique [9].

Figure 1 Mécanismes d'interactions médicamenteuses avec les agents antirétroviraux



c = cobicistat ; IP/c = inhibiteur de la protéase boosté par le cobicistat ; IP/r = inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir ; r = ritonavir ; TAF = ténofovir alafénamide ; TDF = ténofovir disoproxil fumarate.

Les interactions médicamenteuses impliquant les ARV peuvent aussi être de nature pharmacodynamique et conduire, par exemple, à une toxicité additive lors de l'association de médicaments caractérisés par un profil de toxicité similaire. L'administration concomitante de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et de médicaments néphrotoxiques peut augmenter le risque de toxicité rénale, alors que le risque est faible pour TAF puisqu'il génère des concentrations systémiques de ténofovir beaucoup plus basses que celles obtenues avec TDF [10].

Tableau 2 Sélection d'interactions médicamenteuses d'intérêt clinique

Classe thérapeutique	ARV	Commentaires/recommandations
Antiacides Antagonistes récepteurs H_2 Inhibiteurs de la pompe à protons	Atazanavir Rilpivirine	La solubilité des ARV diminue lorsque le pH augmente. Recommandations d'administration : • ATV : 2 h avant ou après l'antiacide ; RPV : 4 h avant ou 2 h après l'antiacide • ATV : administration concomitante ou > 10 h après antagoniste des récepteurs H_2. Ne pas dépasser une dose équivalente à 40 mg de famotidine 2 x/jour (traitement de patients naïfs) ou à 20 mg de famotidine 2 x/jour (traitement de patients expérimentés) ; RPV: 4 h avant ou 12 h après antagoniste des récepteurs H_2 • ATV, RPV: contre-indiqué avec les inhibiteurs de la pompe à protons
Antiacides Suppléments minéraux (calcium, magnésium, fer)	Bictégravir Dolutégravir Elvitégravir/c Raltégravir	Les inhibiteurs de l'intégrase forment un complexe avec les cations divalents au niveau du système gastro-intestinal ce qui entrave leur absorption. Recommandations d'administration : • BIC : 2 h avant antiacide (à jeun) ; simultanément avec suppléments minéraux (avec de la nourriture) • DTG : 2 h avant ou 6 h après antiacide ou suppléments minéraux • EVG/c : espacer de 4 h des antiacides ou suppléments minéraux • RAL : n'est pas recommandé avec antiacides contenant des sels d'aluminium ou de magnésium. Co-administration possible d'antiacides contenant du carbonate de calcium mais seulement si RAL est dosé à 400 mg 2x/jour. Espacer de 4 h des suppléments minéraux, utiliser RAL 400 mg 2x/jour
Corticostéroïdes*	IP boostés Elvitégravir/c	L'inhibition du métabolisme des corticostéroïdes augmente le risque de syndrome de Cushing (SC) qui peut survenir aussi bien après administration par voie orale que cutanée, oculaire, intra articulaire, intramusculaire ou pulmonaire. Une réduction de la dose du corticostéroïde n'élimine pas le risque de SC. Éviter les ARV boostés ou utiliser un corticostéroïde compatible avec les ARV boostés tout en contrôlant périodiquement le taux de cortisol • Budénoside, fluticasone, triamcinolone, mométasone : contre-indiqué • Béclomethasone, méthylprednisolone, hydrocortisone : peuvent être utilisés avec ARV boostés • Dexaméthasone : peut diminuer l'exposition des ARV boostés surtout si utilisée à fortes doses et pour une longue durée. Utiliser avec précaution

Tableau 2 (Suite)

Classe thérapeutique	ARV	Commentaires/recommandations
Antagonistes de la vitamine K*	IP boostés Elvitégravir/c	Les interactions médicamenteuses peuvent être gérées en monitorant étroitement INR et en ajustant la dose d'antagoniste de la vitamine K en fonction du résultat. • Des ajustements de dose peuvent s'avérer nécessaires en cas de changement de booster puisque le ritonavir est un inducteur et inhibiteur des CYP alors que le cobicistat est uniquement inhibiteur
Anticoagulants oraux directs*	IP boostés Elvitégravir/c	Les anticoagulants oraux directs sont des substrats des CYP et/ou transporteurs et par conséquent sont sujets à des interactions médicamenteuses. Leur effet anticoagulant ne peut pas être monitoré en routine. • Apixaban, rivaroxaban : contre-indiqué • Dabigatran : administration concomitante possible avec IP boostés par le ritonavir mais n'est pas possible avec les IP boostés par le cobicistat. • Edoxaban: envisager une réduction de la dose de 60 mg à 30 mg
Antiplaquettaires*	IP boostés Elvitégravir/c	• Aspirine : pas d'interactions médicamenteuses • Clopidogrel : ARV boostés altèrent l'effet pharmacodynamique, ne pas utiliser avec le clopidogrel • Prasugrel: ARV boostés n'altèrent pas l'effet pharmacodynamique, possible d'utiliser avec le prasugrel • Ticagrelor : contre-indiqué car ARV boostés inhibent le métabolisme et augmentent ainsi le risque de saignement
Statines*	IP boostés Elvitégravir/c	Augmentent significativement l'exposition de certaines statines et par conséquent le risque de myopathie ou rhabdomyolyse. • Simvastatine, lovastatine : contre-indiqué • Autres statines: débuter le traitement avec une dose basse et titrer en fonction de la réponse clinique. Pitavastatine peut être utilisée à la dose standard. ATV est un fort inhibiteur du transporteur hépatique OATP1B1 et, par conséquent, augmente significativement les concentrations de statines. Les doses d'atorvastatine et de rosuvastatine ne doivent pas dépasser 10 mg/jour en présence d'ATV
Antidiabétiques*	IP boostés Bictégravir Elvitégravir/c Dolutégravir	• Sulfonylurées : ARV boostés peuvent augmenter les concentrations, monitorer l'effet et réduire la dose de sulfonylurées si nécessaire • Metformine : DTG > BIC augmente l'exposition de metformine en raison de l'inhibition du transporteur rénal OCT2. Considérer un ajustement de la dose de metformine lors de l'introduction de DTG. BIC: il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de metformine chez des patients avec une fonction rénale normale par contre un suivi clinique est recommandé chez les patients avec une fonction rénale réduite • Saxagliptine : dose journalière maximale: 2,5 mg en présence d'ARV boostés • Dapagliflozine, empagliflozine, exenatide, linagliptine, liraglutide, sitagliptine, vildagliptine : pas d'interactions cliniquement significatives

Tableau 2 (Suite)

Classe thérapeutique	ARV	Commentaires/recommandations
Inhibiteurs calciques*	IP boostés Elvitégravir/c	L'inhibition du métabolisme augmente les concentrations des inhibiteurs calciques et l'effet pharmacodynamique. • Commencer le traitement à un faible dosage et ajuster en fonction de la réponse clinique. Une réduction de la dose de 50 % peut être envisagée pour l'amlodipine et le diltiazem. • Lercanidipine : contre-indiqué
Médicaments anticancéreux*	IP boostés Elvitégravir/c	Plusieurs médicaments anticancéreux sont métabolisés par les CYP et sont la cible d'interactions médicamenteuses qui augmentent le risque de toxicité. Il n'existe que peu de données sur la gestion des interactions avec les médicaments anticancéreux. • Dans la mesure du possible, favoriser des ARV avec un faible potentiel d'interactions médicamenteuses tels que les inhibiteurs de l'intégrase non boostés
Rifampicine, rifabutine	IP/r IP/c Elvitégravir/c Bictégravir Dolutégravir Raltégravir Doravirine Étravirine Rilpivirine Éfavirenz	• Contre-indiqué avec la rifampicine, alternative rifabutine 150 mg 1x/jour • Contre-indiqué avec la rifampicine, alternative rifabutine 150 mg tous les 2 jours • Contre-indiqué avec la rifampicine, alternative rifabutine 150 mg tous les 2 jours • Contre-indiqué avec la rifampicine et la rifabutine • DTG 50 mg 2x/jour avec la rifampicine, DTG 50 mg 1x/jour avec la rifabutine • RAL 400 mg ou 800 mg 2x/jour avec la rifampicine, RAL 400 mg 2x/jour avec la rifabutine • Contre-indiqué avec la rifampicine, alternative DOR 100 mg 2x/jour avec la rifabutine • Contre-indiqué avec la rifampicine, alternative rifabutine 300 mg 1x/jour (si ETR est donnée sans IP) • Contre-indiqué avec la rifampicine et la rifabutine • EFV 600 mg 1x/jour avec la rifampicine, augmenter la dose de rifabutine de 50 % en présence d'EFV

ARV = médicament antirétroviral ; ATV = atazanavir ; BIC = bictégravir ; c = cobicistat ; CYP = cytochrome ; DOR = doravirine ; DTG = dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; EVG/c = elvitégravir/cobicitat ; OCT2 = tranporteur cationique organique ; IP = inhibiteur de la protéase ; RAL = raltégravir ; RPV = rilpivirine.
** Les inhibiteurs non-nucléosidiques tels que l'éfavirenz, étravirine et la névirapine peuvent diminuer l'exposition de ces co-médications.*
Les interactions médicamenteuses présentées dans ce tableau sont issues du site d'interactions médicamenteuses de l'université de Liverpool : www.hiv-druginteractions.org

Les études d'interactions médicamenteuses ne sont effectuées que pour un nombre limité d'associations de médicaments utilisées en pratique clinique. Par conséquent, la gestion des interactions médicamenteuses se base souvent sur un risque d'interaction théorique, prédit à partir du profil métabolique d'un médicament donné. La connaissance des voies métaboliques est donc essentielle afin d'évaluer au mieux le risque d'avoir une interaction médicamenteuse significative du point de vue clinique. En règle générale, des interactions médicamenteuses importantes sont attendues lorsque la voie métabolique principale est fortement inhibée ou induite. Au contraire, la magnitude des interactions médicamenteuses tend à être atténuée pour les médicaments éliminés par plusieurs enzymes car le métabolisme peut s'effectuer par les enzymes qui ne sont pas inhibés ou induits [11]. Une sélection d'interactions médicamenteuses d'intérêt clinique ainsi que les recommandations pour leur gestion sont présentées dans le *tableau 2*.

Gestion des interactions médicamenteuses potentielles

Les interactions médicamenteuses avec les traitements ARV sont inévitables, mais pour la plupart gérables. L'identification, la prévention et la gestion des interactions médicamenteuses doit demeurer une des priorités de la prise en charge des patients infectés par le VIH. Le prescripteur doit avoir connaissance de l'ensemble des traitements pris par le patient. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être systématiquement pris en compte lors du choix du traitement ARV ou lors de l'ajout d'un médicament à un traitement ARV déjà en place, tout en veillant à ajuster le dosage ou à effectuer un suivi clinique si besoin est. Dans cette optique, la base de données d'interactions médicamenteuses de l'Université de Liverpool (http://www.hiv-druginteractions.org) représente un outil utile pour la détection et la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. Finalement, une bonne communication entre professionnels de la santé est essentielle afin de prévenir toute association de médicaments délétères.

Liens d'intérêt
Catia Marzolini a reçu des fonds de recherche de Gilead et des honoraires de MSD pour des présentations sur le thème des interactions médicamenteuses.

Références

[1] Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP (eds). Drug interactions in infectious diseases. 3rd edition. Humana Press: 2011.

[2] Chary A, Nguyen NN, Maiton K, *et al.* A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1329-52.

[3] Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, *et al.* Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1755-8.

[4] Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, *et al*. Differential influence of the antiretroviral pharmacokinetic enhancers ritonavir and cobicistat on intestinal P-glycoprotein transport and the pharmacokinetic/pharmacodynamics disposition of dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01201-17.

[5] Zhu L, Persson A, Mahnke L, *et al*. Effect of low-dose omeprazole (20 mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2011;51:368-77.

[6] Song I, Borland J, Arya N, *et al*. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55:490-6.

[7] Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, *et al*. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1670-8.

[8] Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, *et al*. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:815-31.

[9] Song IH, Zong J, Borland J, *et al*. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:400-7.

[10] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.

[11] Stader F, Kinvig H, Battegay M, *et al*. Analysis of clinical drug-drug interaction data to predict magnitudes of uncharacterized interactions between antiretroviral drugs and comedications. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00717.

Initiation du traitement antirétroviral

Alexandra Calmy, Raoul Moh

L'histoire de la médecine retiendra l'exemple de l'infection par le VIH et des traitements antirétroviraux (ARV). Peu de maladies ont fait l'objet de telles avancées scientifiques, sociales, politiques, en si peu de temps : à peine 4 ans après la découverte du virus en 1983, un premier traitement, la zidovudine (AZT), était déjà à disposition des patients. Dix ans plus tard, les trithérapies font leur apparition, transformant le pronostic des patients presque instantanément. Encore fallait-il rendre ces traitements sûrs et bien tolérés. Dès que ce fut le cas, il n'y avait plus lieu d'attendre pour les prescrire. Ainsi, dès 2015, les traitements sont efficaces et leur prescription est immédiate ; le chemin parcouru est exceptionnel et servira de modèle non seulement pour les nouvelles maladies virales émergentes, mais aussi, nous l'espérons, dans les modèles de soins des années à venir.

Choix des molécules chez un patient initiant un premier traitement

Le choix du premier traitement ARV est d'autant plus crucial qu'il doit être prescrit rapidement après le diagnostic, en respectant les recommandations internationales et nationales en vigueur tout en proposant une approche personnalisée.

Les médicaments antirétroviraux

Il existe aujourd'hui 6 classes de médicaments, plus de 20 ARV permettant de faire un choix parmi de nombreuses combinaisons efficaces. Une trithérapie classique comprend en général 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un 3e agent d'une classe différente. Ce 3e agent a évolué au cours du temps : inhibiteur de la protéase (IP), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) et maintenant, inhibiteur de l'intégrase (INI). Différentes considérations sont à prendre en compte pour construire un régime thérapeutique optimal : par exemple, la nécessité de l'adjonction d'une molécule « booster », telle que le ritonavir ou le cobicistat, la commercialisation des génériques, le coût du traitement, la barrière génétique de résistance et, bien sûr, la disponibilité de l'option choisie dans un contexte spécifique.
Par ailleurs, les situations particulières telles que la primo-infection, la grossesse, la co-infection par le VHB ou le VHC, ou encore la présence d'une maladie opportuniste telle que la tuberculose, vont également influencer le choix des stratégies.
L'objectif du traitement est le même quelle que soit la stratégie : un traitement est défini comme efficace si on observe une baisse d'au moins 2 log de la virémie initiale à 1 mois de traitement, si la virémie s'abaisse à moins de 200 copies/ml à 3 mois de traitement et, enfin, si la virémie est indétectable (à un seuil de 50 copies/ml) 6 mois après l'initiation du traitement ARV.

Tableau 1 Stratégies d'antirétroviraux recommandées en initiation pour les adultes infectés par le VIH

Régime	Dosage	Précautions – Remarques
2 INTI + INI		
ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 cp 1x/j	Un test HLA B57*01 doit être obtenu avant la prescription d'ABC. Les antiacides ou multivitamines contenant de l'Al/Ca/Mg doivent être pris bien séparés dans le temps (minimum 2h après ou 6h avant). La dose de DTG est de 100 mg avec la rifampicine (RIF). Une prise de poids importante à été observée chez des patients d'origine africaine dans des essais randomisés combinant le TAF et le DTG.
TAF/FTC ou TDF/FTC + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j + DTG 50 mg, 1 cp 1x/j	
TAF/FTC/EVG/c ou TDF/FTC/EVG/c	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 cp 1x/j	Les antiacides ou multivitamines contenant de l'Al/Ca/Mg doivent être pris bien séparés dans le temps (minimum 2h après ou 6h avant). À prendre avec les repas.
TAF/FTC ou TDF/FTC + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j + RAL 400 mg, 1-0-1	Co-administration d'antiacides contenants de l'Al ou du Mg non recommandée. La dose de RAL est inchangée avec la RIF.
TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 cp 1x/j	Le bictégravir n'existe pas en formulation simple.
2 INTI + INNTI		
TAF/FTC/RPV ou TDF/FTC/RPV	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 cp 1x/j	Seulement si la charge virale VIH < 100 000 copies/mL. PPI contre-indiqué ; antagonistes H2 à prendre 12h avant ou 4h après RPV. À prendre avec les repas.
Bithérapie		
DTG/3TC	DTG 50 mg/j 3TC 300 mg/j ou DTG50/3TC 300 1 cp/j	Seulement si charge virale VIH initiale < 500 000 copies/mL. Vérifier absence d'hépatite B. Ce médicament est aussi commercialisé en combinaison fixe.
2 INTI + IP/r ou IP/c		
TAF/FTC ou TDF/FTC + DRV/c ou + DRV/r	TAF/FTC 10/200 mg, 1 cp 1x/j ou TDF/FTC 300/200 mg, 1 cp 1x/j DRV/c 800/150 mg, 1 cp 1x/j ou + DRV 800 mg, 1 cp 1x/j + RTV 100 mg, 1 cp 1x/j	Attention la présence d'un booster (cobicistat ou ritonavir) doit rendre attentifs à des interactions médicamenteuses éventuelles. À prendre avec les repas.

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI: inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; INI : inhibiteur de l'intégrase.
FTC : emtricitabine ; 3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; TAF : ténofovir alafénamide ; TDF ténofovir disoproxil fumarate ; EVG/c : elvitégravir boosté par du cobicistat ; BIC : bictégravir ; RPV : rilpivirine ; DRV/C : darunavir boosté par du cobicistat ; DRV/r : darunavir boosté par du ritonavir.

Le *tableau 1* résume les associations actuellement disponibles et recommandées de façon préférentielle par les sociétés savantes. On note que l'association fixe de 2 INTI, soit le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) accompagné par l'emtricitabine, soit le ténofovir alafénamide (TAF) accompagné par l'emtricitabine, soit l'abacavir accompagné de lamivudine sont des associations fixes ayant fait leurs preuves en tant que « charpente » de la trithérapie. L'abacavir doit être utilisé seulement lorsqu'un test génétique HLA-B*5701 est négatif, en tout cas dans les populations caucasiennes dans lesquelles cet allèle est prévalent. Le choix d'un 3e agent s'est grandement modifié depuis l'arrivée sur le marché des INI. Ainsi, les traitements préférentiels (août 2019) combinent par exemple [1] :

- bictégravir/TAF/ emtricitabine
- dolutégravir/abacavir/lamivudine
- dolutégravir/TAF/emtricitabine
- dolutégravir + TDF/emtricitabine

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a par ailleurs confirmé en juillet 2019 le choix d'une combinaison préférentielle incluant du dolutégravir, du ténofovir (sous sa forme TDF) et de la lamivudine ou de l'emtricitabine en première ligne de référence [2,3]. L'alternative est une combinaison dont le 3e agent est toujours l'éfavirenz, mais à la dose réduite de 400 mg [4].

L'utilisation d'un INNTI comme 3e agent, tel que l'éfavirenz ou la rilpivirine, a fait ses preuves, mais plusieurs difficultés sont liées à l'utilisation de ces traitements : (1) la charge virale (CV) initiale doit être inférieure à moins de 100 000 copies/ml lorsque la rilpivirine est associée au TAF/emtricitabine (cette combinaison existe en un seul comprimé) ; (2) l'éfavirenz, qu'il soit dosé à 400 ou à 600 mg, combiné au TDF et à l'emtricitabine, est associé à une fréquence élevée de troubles neuropsychiatriques. La doravirine (classe des INNTI) a été validée en 2018 par la *Food and Drug Administration* pour initier le traitement ARV des patients naïfs de traitement. Une combinaison fixe de doravirine avec du TDF et de la lamivudine est commercialisée (Delstrigo®). La doravirine était non-inférieure aux combinaisons à base d'éfavirenz 600 mg dans les essais de phase 3, avec un taux de suppression virologique à 48 semaines de 81 %, sans les effets indésirables connus lors de l'exposition à l'éfavirenz [5]. Il n'existe pas de comparaison, dans le cadre d'essais randomisés, entre un traitement à base de doravirine et un traitement à base d'INI.

Enfin, *l'utilisation d'IP en 1re ligne de traitement* reste une option, notamment si le risque de résistance transmise ou acquise est évoqué, ou si d'autres options sont inadéquates. Dans ces situations, le choix se portera sur le darunavir boosté soit par du cobicistat soit par du ritonavir. Les traitements comprenant du darunavir/cobicistat/TAF(TDF)/emtricitabine sont efficaces, mais nécessitent de prêter une attention particulière aux interactions médicamenteuses en raison de la présence de cobicistat ou de ritonavir dans cette combinaison thérapeutique. De même, l'utilisation de l'elvitégravir (autre INI) combiné au cobicistat, est limitée par les risques d'interactions médicamenteuses multiples.

Enfin, les femmes enceintes ou en âge de procréer doivent faire l'objet de considérations spécifiques : un traitement ARV est toujours indiqué chez une femme enceinte, et le choix de ce traitement doit être fait soigneusement en tenant compte du souhait de la femme, du stade de la grossesse et des éventuelles données sur la toxicité des

molécules. À l'heure actuelle, le raltégravir est l'agent de la classe des INI le plus souvent recommandé, et nous ne disposons pas de suffisamment d'évidence pour initier (ou poursuivre) un traitement à base d'elvitégravir et de cobicistat chez une femme enceinte. La plupart des IP (atazanavir boosté par le ritonavir, le darunavir en deux prises par jour boosté par le ritonavir (mais non par le cobicistat) sont possibles. L'éfavirenz a été très bien étudié chez la femme en âge de procréer et ne présente aucun danger [6] ; la rilpivirine, co-formulée avec du TDF et de l'emtricitabine, est une option adéquate pour autant que les contraintes de ce régime thérapeutique soient respectées (prise avec les repas, CV initiale inférieure à 100 000 copies).

Un signal de tératogénicité au niveau du tube neural a été évoqué par l'OMS en mai 2018 concernant les femmes en âge de procréer chez lesquelles la conception de l'enfant avait eu lieu sous traitement au dolutégravir [7]. Chez ces femmes, le risque de déficit de fermeture du tube neural chez le fœtus était augmenté de façon significative en comparaison avec des femmes dont les fœtus n'avaient pas été exposés au dolutégravir. Avec un suivi supplémentaire, des données rassurantes ont été présentées en juillet 2019, et, si un signal persiste de façon significative, il est extrêmement modeste et n'exclut plus l'utilisation du dolutégravir chez des femmes en âge de procréer. Toutefois, la nécessité d'une information ouverte et associant les femmes à la décision est plus que jamais nécessaire lorsqu'il s'agit de prescrire un ARV à une femme qui souhaite concevoir.

Les personnes co-infectées par le VIH et le VHB doivent absolument prendre un traitement contenant du TDF ou du TAF. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, il est impératif de vérifier les interactions du traitement ARV avec les antiviraux à action directe (AAD) en se référant à des sites internet dédiés (www.hiv-druginteractions.org/ ou www.hcvguidelines.org). Enfin, chez les patients qui souffrent d'une tuberculose et doivent être mis sous traitement à la rifampicine, le TAF doit pour l'instant être évité et, si une prescription de dolutégravir est décidée, il devra être prescrit en deux prises par jour (2 × 50 mg). Aucune adaptation de la posologie de l'éfavirenz n'est nécessaire, et il peut être prescrit à la dose standard de 600 mg.
Les recommandations d'initiation de traitement varient toutefois selon les contextes, les recommandations nationales, les disponibilités des différentes molécules et doivent être donc remises à jour et vérifiées avant toute prescription.

Quel est le meilleur moment pour débuter le traitement antirétroviral ?

Comme nous le verrons plus loin, définir un seuil de CD4 pour débuter les ARV n'a pas été « un long fleuve tranquille » depuis la découverte des premières thérapies. Le moment idéal et crucial pour débuter les ARV chez les sujets asymptomatiques a été une question controversée depuis l'introduction, il y a plus de 30 ans du premier ARV, la zidovudine ; les enjeux sont nombreux en terme de tolérance, d'observance, d'éducation thérapeutique et d'efficacité.

Historique (*CD4-based treatment initiation*)

L'histoire des recommandations basée sur le taux de CD4 pourrait se résumer en quatre grandes étapes : (1) fin des années 1980 : le début de l'oscillation ; (2) fin des années

1990 : la prudence ; (3) milieu des années 2000 : les interruptions programmées ; (4) fin des années 2000 : traiter plus tôt.

Fin des années 1980 : le début de l'oscillation

En 1990, G. Friedland estimait déjà dans un éditorial du *New England Journal of Medicine* que « *le moment est venu de traiter précocement* », c'est-à-dire dès que les CD4 baissent en dessous de 500/mm^3 chez les personnes asymptomatiques [8]. Cette conclusion se basait alors sur les résultats de deux essais AZT contre placebo, les essais ACTG 016 [9] et ACTG 019 [10]. En 1993-1994, l'essai Concorde montre, après un suivi moyen de 36 mois, l'absence de différence, en termes de survie et d'évolution vers le stade sida, entre AZT et placebo, faisant conclure que ces « *résultats n'incitent pas à administrer précocement la zidovudine chez les adultes asymptomatiques* ».

Fin des années 1990 : la prudence

À partir de 1996, avec l'apparition des nouvelles classes d'ARV et des HAART (*highly active antiretroviral therapy*) se pose à nouveau la question de quand débuter le traitement [11,12]. Passée la période d'une offensive thérapeutique contre le VIH, une approche plus prudente est adoptée devant les problèmes liés aux risques de toxicité cumulative et d'émergence de résistances.
À moins de 200 CD4/mm^3, la question ne se pose pas : retarder la mise en route du traitement ARV exposerait gravement le patient à un risque d'affections opportunistes sévères et/ou de rechutes [13]. Par contre, au-dessus de 200 CD4/mm^3, tous les arguments en faveur d'un traitement précoce sont contrebalancés par la crainte des effets indésirables et donc une incertitude sur le rapport bénéfices/risques à long terme. En l'absence d'essais randomisés, les données disponibles issues de cohortes – avec les biais inhérents à ce type d'étude – ne peuvent définir une strate de CD4 au-dessus de 200 CD4/mm^3 permettant de définir le bénéfice de débuter un traitement ARV.
En 2002, l'*International AIDS Society* (IAS) et les experts français recommandent l'initiation du traitement ARV au-dessus de 200 CD4/mm^3 chez les personnes asymptomatiques, après *« une analyse minutieuse des bénéfices et risques pour le patient avec des décisions individuelles et consensuelles tenant compte de la bonne compréhension et de l'adhésion du patient à des traitements parfois complexes ».* La baisse rapide des CD4 ou une CV très élevée font partie des facteurs évolutifs admis pour débuter un traitement ARV plus tôt, sans atteindre le seuil de 200 CD4/mm^3.
En 2004, le traitement ARV est recommandé en-dessous de 350 CD4/mm^3 et au-dessus de 200 CD4/mm^3 (CV > 100 000 copies/ml ou une perte de CD4 de plus de 100/mm^3 par an). Entre 350/mm^3 et 500/mm^3, les ARV pourraient être initiés en fonction du niveau de CV.

Milieu des années 2000 : les interruptions programmées

Une fois démontrée l'efficacité des ARV sur la survie et le contrôle de la réplication virale, l'espoir d'une éradication du virus et d'une guérison disparaît assez vite ; avec lui, également, les espoirs de « simplification » rapide des régimes, les tous premiers essais sur cette question ayant eu comme conséquences un échec virologique et la sélection de résistances [14]. Avec des traitements lourds, nécessitant la prise pluriquotidienne de nombreux comprimés et présentant encore des effets secondaires relativement fréquents, les problèmes d'adhésion et de tolérance sont au centre des préoccupations. C'est d'autant plus vrai que des doutes sur la toxicité cumulée à long

terme, par exemple cardiovasculaire, et les signes de lipodystrophie, très stigmatisante, apparaissent également très vite après la mise en route des premières trithérapies.
Naît alors le concept d'« interruption thérapeutique programmée (ITP ou *structured treatment interruption* - STI pour les anglo-saxons) avec lequel on espère faire coup double : (1) limiter les effets secondaires, en interrompant les traitements de temps en temps et donc en diminuant l'exposition aux médicaments ; (2) stimuler l'auto-immunité par des arrêts/reprises de traitement, avec l'espoir d'atténuer le rebond viral et de produire un phénomène « d'autovaccination ». Les conclusions des essais SMART et Trivacan ont été claires : les stratégies d'ITP sont dangereuses et ne doivent pas être recommandées.

Fin des années 2000 : traiter plus tôt

Les résultats des essais d'ITP ont amorcé un mouvement désormais irréversible vers des recommandations de traitement de plus en plus précoce. Celles-ci se renforceront au fur et à mesure que seront publiés des résultats de sous-études de l'essai SMART, notamment concernant les marqueurs de l'inflammation, et l'accumulation de données qui laissent à penser que la réplication virale et l'activation immune, quel que soit le niveau de CD4, ont des effets délétères à long terme pour l'organisme et sont fortement associées au développement de pathologies non-classant sida telles que les cancers du poumon, les cancers anaux et les lymphomes hodgkiniens, ou certaines atteintes rénales, hépatiques ou cardiovasculaires. Ainsi, des données sont publiées montrant que : (1) au-dessus de 350 CD4/mm^3, la mortalité reste plus qu'élevée qu'en population générale [15], et (2) le maintien d'un taux de CD4 à plus de 500/mm^3 peut entraîner une espérance de vie normale grâce à la prévention des dommages associés à une activation immunitaire prolongée [16].
Enfin, entre aussi en considération l'arrivée de traitements moins toxiques, plus efficaces, avec moins de comprimés à prendre et moins de risque d'émergence de résistances aux ARV.
En 2006, l'IAS recommande encore qu'un traitement soit débuté « *quand les CD4 sont en deçà de 350/mm*^{3} », et en tout état de cause « *avant qu'ils n'atteignent 200/mm*^{3} ». Mais très vite ces recommandations évoluent.

- Dès 2008, la recommandation devient fermement de débuter dès 350/mm^3 chez tout le monde, et potentiellement avant 350/mm^3 de façon « individualisée » chez des patients ayant des comorbidités ou des risques de progression vers la morbidité associée au VIH « sida ou non-sida », et qui sont prêts à débuter le traitement. Parmi les facteurs de risque figurent encore la CV au-dessus de 100 000 copies/ml et la chute des CD4 de plus de100 /mm^3 par an. Parmi les comorbidités pour lesquelles le début précoce du traitement est indiqué figurent désormais les hépatites actives B ou C, les risques cardiovasculaires et les néphropathies associées au VIH.
- Après des prises de position d'associations d'activistes et de patients [17], dès 2010 le seuil recommandé par l'IAS pour débuter les traitements chez les personnes asymptomatiques monte à 500 CD4/mm^3. Pour expliquer cette remontée, on ne retrouve aucune donnée nouvelle décisive, notamment aucune donnée nouvelle provenant d'essais randomisés, simplement un consensus croissant vers le traitement précoce.
- En 2010, la situation est donc la suivante : en moins de 4 ans on est passé d'un seuil situé entre 200 et 350 CD4/mm^3, puis à 350 CD4/mm^3, puis à 500 CD4/mm^3, avec de plus en plus de situations dans lesquelles il est recommandé de ne pas attendre

500 CD4/mm^3 pour initier les ARV, parmi lesquelles une diminution rapide du taux de CD4 (supérieure à 100/mm^3 par an), une CV supérieure à 100 000 copies/ml, un stade clinique B ou C, un âge supérieur à 60 ans, une grossesse, une hépatite active à VHB ou VHC, une maladie rénale associée au VIH, un risque cardiovasculaire élevé, une primo-infection symptomatique, etc.

Dans cette progression vers la précocité du traitement ARV, fondée sur des arguments paraissant très solides, on hésite encore à recommander le traitement chez tout le monde. Si les bénéfices potentiels du traitement précoce sont nets et les risques (notamment de toxicité) beaucoup moins inquiétants que quelques années auparavant, la communauté scientifique aimerait bien pouvoir disposer d'arguments en termes de bénéfices/risques avec un niveau de preuve élevé. Il manque pour cela des résultats d'essais randomisés.

L'apport de deux grands essais randomisés (START, TEMPRANO)

C'est dans ce contexte qu'a été mis en place en Afrique de l'Ouest en 2008 l'essai randomisé TEMPRANO (ANRS 12136) à Abidjan, Côte d'Ivoire [18], pour évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement ARV précoce (2 056 patients sans critères d'initiation des ARV ont été inclus). Cet essai a démontré l'efficacité du traitement ARV précoce avec une réduction du risque de morbidité sévère de 44 % chez les patients le débutant précocement. L'essai s'étant entièrement déroulé dans un pays subsaharien dans un contexte de morbidité différent de celui du Nord, ces résultats répondaient ainsi de façon universelle à une question demeurant contextuelle.
L'essai START (*Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*) [19], quant à lui, s'est basé sur la collaboration des chercheurs de 35 pays (215 sites) situés sur tous les continents, permettant le recrutement de 4 685 adultes séropositifs dont l'état de santé ne nécessitait pas l'initiation d'ARV. Lors de leur inclusion dans l'étude, tous les participants avaient des CD4 supérieurs à 500 cellules/mm^3. Les résultats ont montré une réduction de 57 % du risque de décès ou de survenue d'événements graves liés au sida, et une réduction de 39 % du risque relatif d'événements graves non liés au sida (due principalement à une réduction du nombre de cancers non liés au sida). Chose surprenante, près de 70 % des cas de sida et d'autres affections graves parmi les participants à l'étude START se sont produits chez des personnes ayant plus de 500 CD4/mm^3. Dans les pays à revenus élevés, la plupart des résultats défavorables étaient liés au cancer ou à des maladies cardiovasculaires.
Dans les deux essais, les patients débutant les ARV précocement présentaient des taux de suppression virale supérieurs à 95 % et 80 %, respectivement. De plus, un taux réduit de tuberculose après initiation précoce des ARV comparée au traitement différé a été l'un des plus importants contributeurs aux avantages globaux.
Sur la base de ces résultats, l'OMS recommandera alors en 2015 (*WHO Early release 2015*) qu'un traitement antirétroviral doit être instauré chez toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le nombre de CD4, en raison d'un meilleur bénéfice clinique du traitement précoce.

Recommandations actuelles : le traitement universel

Les recommandations internationales ont donc toutes évolué depuis 2015, pour recommander un traitement ARV chez tous les individus porteurs du VIH, et ce quel que soit le compte de CD4. Les objectifs d'une telle recommandation sont bien sûr de diminuer la morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VIH, mais également de prévenir la transmission du VIH à d'autres partenaires sexuels. Si le traitement est recommandé de façon universelle pour chacune et chacun, certaines situations cliniques apparaissent prioritaires dans l'initiation rapide du traitement, comme :

- la grossesse ;
- les patients avec des maladies définissant le VIH, incluant la démence ou des néoplasies ;
- des maladies opportunistes aiguës ;
- des patients avec des CD4 inférieurs à 200 cellules/mm^3 ;
- la néphropathie associée au VIH (HIVAN) ;
- l'infection aiguë ;
- la co-infection par les virus de l'hépatite B ou l'hépatite C.

Traitement universel : initiation immédiate du traitement antirétroviral

Pour tout patient infecté par le VIH, l'objectif principal du traitement ARV est de bloquer la réplication virale, seul moyen actuellement pour empêcher la progression vers les phases plus avancées de la maladie et de restaurer l'immunité avec des CD4 supérieurs à 500/mm^3. Pour atteindre ces objectifs, le traitement ARV doit diminuer la CV plasmatique à des taux indétectables, à savoir inférieurs à 50 copies/ml (on parle de l'indétectabilité de la CV). Les traitements ARV actuels, détaillés dans des chapitres ultérieurs de ce livre, ont une excellente tolérance clinique et biologique, favorisant une bonne qualité de vie.

En outre, et ceci devient un enjeu capital, le traitement ARV est à l'échelon collectif un moyen performant pour réduire le risque de transmission du VIH. Depuis la déclaration suisse de 2008 [20], des essais randomisés contrôlés ont confirmé de façon convaincante cette efficacité protectrice du traitement ARV vis-à-vis du partenaire non-infecté. Ainsi, dans l'essai HPTN052, conduit chez 1 763 couples séro-différents pour le VIH, l'essai avait été interrompu précocement, en raison d'une démonstration convaincante de plus de 96 % de réduction de risque de la transmission du VIH. Les mêmes données ont été obtenues dans l'étude PARTNER-2 (97-2019) [21].

Si le bénéfice du traitement pour tous quel que soit le statut immunitaire ou le stade de la maladie est démontré, la question du délai entre le diagnostic du VIH et l'initiation du traitement ARV est restée longtemps ouverte. Depuis 2017, l'OMS a édicté des recommandations nouvelles, basées également sur quatre grands essais randomisés et de nombreuses études observationnelles afin d'encourager les prescripteurs à initier le traitement ARV aussi rapidement que possible (*Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, WHO, July 2017*). Dans ces recommandations, l'initiation rapide du traitement ARV a été définie comme un traitement débuté dans les 7 jours après le diagnostic de l'infection par le VIH ; la notion de priorité chez les patients qui présentent une maladie VIH avancée est à nouveau mise en avant.

- En juillet 2017, l'OMS recommande la mise sous traitement immédiat, soit le jour même chez les patients qui se sentent prêts à débuter le traitement. En effet, et pour autant que les règles de base soient respectées (un soin centré sur le patient,

le maintien de la confidentialité, l'engagement des patients, de la famille, dans le respect de la dignité individuelle, notamment), l'objectif d'un début immédiat du traitement est d'améliorer la cascade de soins. La cascade des soins après avoir posé suivant le diagnostic du VIH, la référence à un centre de soins, les examens biologiques, leur interprétation et, enfin, l'initiation du traitement après une évaluation clinique soigneuse représente un défi programmatique dans de nombreux pays.

– Un traitement initial rapide, incluant l'offre d'un traitement le même jour que le diagnostic, permettrait d'augmenter le nombre de personnes débutant la thérapie ARV, de diminuer la mortalité, la transmission à des partenaires séronégatifs et également la transmission mère-enfant. Les quatre essais randomisés qui ont été inclus dans la méta-analyse citée dans cet article démontrent une amélioration de la rétention dans les soins à 12 mois, une amélioration de la suppression virologique et surtout une baisse de la mortalité [22]. Si l'on ne prend en compte que les études observationnelles, toutefois, la probabilité de rester dans le soin ou de diminuer le nombre de perdus de vue n'était pas modifiée par le traitement initial immédiat ; par contre, le nombre de patients sous traitement à 3 mois était augmenté. Ces bénéfices s'appliquent également aux femmes enceintes et aux patients diagnostiqués dans une phase précoce de l'infection.

La nécessité de prendre en compte des situations particulières reste réelle, notamment dans des contextes où la stigmatisation de l'infection, la violence domestique ou la coercition par des pouvoirs de santé publique risqueraient d'influencer négativement les bénéfices du traitement ARV débuté rapidement. Ainsi, les recommandations actuelles de l'OMS et de la plupart des sociétés savantes stipulent non seulement le traitement universel, mais aussi un traitement ARV débuté au maximum dans les 7 jours suivant le diagnostic de l'infection. Des listes de pathologies prioritaires à prendre en compte pour l'initiation rapide du traitement ont été édictées, de même que quelques rares contre-indications durant lesquelles le traitement ARV doit être retardé (voir plus bas).

Le cas des pathologies opportunistes majeures

La cryptococcose neuro-méningée

Une initiation immédiate du traitement ARV n'est pas recommandée en cas de cryptococcose méningée, en raison du risque élevé de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) avec son cortège de manifestations inflammatoires potentiellement létales. L'instauration du traitement ARV devrait être différée jusqu'à preuve du maintien d'une réponse clinique soutenue au traitement antifongique, et après 4 semaines de traitement d'induction et de consolidation par des régimes contenant de l'amphotéricine B, en association avec la flucytosine ou le fluconazole, ou après 4 à 6 semaines de traitement par régime oral à forte dose de fluconazole par induction et consolidation.

Le cancer du col

Les femmes vivant avec le VIH ont un risque plus élevé de pré-cancer et de cancer invasif du col utérin. Par conséquent, toutes les femmes vivant avec le VIH devraient faire l'objet d'un dépistage du cancer du col de l'utérus, indépendamment de l'âge, à l'initiation du traitement ARV.

Le cas spécifique de la tuberculose

L'OMS recommande depuis 2010 l'initiation des ARV chez tout patient ayant une tuberculose active dans les huit semaines suivant le début du traitement antituberculeux. En 2015, une revue systématique a ré-évalué le moment optimal d'initiation des ARV chez les personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose afin de minimiser les décès, les évènements morbides liés au sida, les effets secondaires liés au traitement et l'incidence de l'IRIS. La conclusion est claire : quel que soit le niveau de CD4, l'initiation précoce du traitement (dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux) est associée à une réduction de la mortalité globale.

Les hépatites virales B et C

L'hépatite virale chronique B affecte 5 à 20 % des personnes vivant avec le VIH, et l'hépatite C 5 à 15 %. Le VIH est un mauvais facteur pronostique de l'évolution des hépatites virales vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire. Dans le contexte du « tester et traiter », la co-infection par le VIH et le VHB et la survenue d'une maladie hépatique chronique grave doivent être considérées comme une priorité du traitement ARV. Le régime prescrit devra être à base de ténofovir et lamivudine ou emtricitabine, molécules actives contre le VHB.

Les *elite controllers*

Certains rares individus, appelés *elite controllers*, maintiennent une CV VIH indétectable en l'absence de traitement ARV (cf. *chapitre « Contrôleurs naturels du VIH et contrôleurs post-traitement »*). Le rôle des ARV chez ces individus est débattu. Si, actuellement, il n'est pas recommandé de retarder l'initiation des ARV afin d'établir ou non si le patient est capable de contrôler sa CV sans traitement, quelle attitude adopter chez des patients *elite controllers* qui n'ont pas déjà été mis sous traitement ? Doivent-ils tous débuter le traitement immédiatement ? Quels éléments prendre en compte pour guider cette décision ? Dans tous les cas, une prise en charge personnalisée est indiquée et aucune règle, aucun algorithme ne peut être appliqué sans discussion approfondie avec le patient. Aucune donnée ne permet aujourd'hui d'assurer que le traitement diminuera la mortalité liée au VIH. Les objectifs du traitement doivent donc être personnalisés : est-il important de baisser l'activation des lymphocytes T ? Ou souhaite-t-on éviter que l'inflammation résiduelle augmente le risque de comorbidités, par exemple cardiovasculaire ? En effet, une étude observationnelle a noté un taux d'hospitalisation plus important chez des patients *elite controllers* en comparaison avec des patients porteurs du VIH sous traitement efficace [23]. Il est très peu probable qu'on puisse répondre à toutes ces questions en se fondant sur des faits basés sur des preuves, car le nombre de patients répondant à la définition d'*elite controller* est faible. Dans l'essai START discuté plus haut, des patients avec des virémies très basses avant l'initiation du traitement avaient été inclus, mais leur nombre était trop faible pour conclure à un quelconque bénéfice clinique.
Enfin, si la décision est prise de ne pas traiter un patient dont le profil ressemble à celui d'un *elite controller*, le suivi des paramètres biologique devra être régulier.

La primo-infection

L'initiation du traitement doit être rapide (idéalement dans les 24-48 heures), quels que soient les symptômes, le compte des CD4 ou encore la valeur de la CV initiale. L'initiation à un stade très précoce de l'infection VIH permet une décroissance de l'ADN-VIH, un retard à la constitution des réservoirs cellulaires et tissulaires, une réduction de l'activation immunitaire précoce, une préservation de la barrière intestinale. Sans bénéfice clinique à court terme, un patient traité précocement en phase de primo-infection sera peut-être susceptible, lorsque les outils thérapeutiques seront disponibles, d'accéder à une rémission. Par ailleurs, les CV VIH très élevées au cours de la primo-infection, qui survient dans la plupart des cas chez un individu sexuellement actif, sont une source de transmission majeure.

Les populations plus jeunes

Les adolescents (10-19 ans)

Il n'y a actuellement aucune différence entre adolescents et adultes dans les recommandations de mise sous traitement ARV. Il est donc recommandé que le traitement ARV soit instauré chez tous les adolescents vivant avec le VIH, quel que soit le stade clinique OMS et le nombre de CD4.

Les enfants (moins de 10 ans)

Les enfants infectés par le VIH sont plus à risque d'avoir un mauvais pronostic ; plus de la moitié décède avant l'âge de 2 ans en l'absence de toute intervention. Les défis liés à l'observance et à la rétention dans les soins sont pratiquement les mêmes que chez les grands enfants et les adolescents, avec en sus une prise en charge entièrement dévolue à une personne pouvant être le parent ou un tuteur. Les critères d'initiation des ARV ont été également alignés sur ceux des adultes et des adolescents en 2015 et se résument ainsi : le traitement ARV doit être instauré chez tous les enfants vivant avec le VIH (nourrissons diagnostiqués au cours de la première année de vie et enfants âgés de 1 an à moins de 10 ans), quel que soit le stade clinique de l'OMS ou le taux de CD4.
La prise en charge de la thérapie ARV chez les femmes enceintes, ou qui souhaitent débuter une grossesse, est traitée au chapitre « Femmes enceintes infectées par le VIH : prise en charge au cours de la grossesse et de l'accouchement ».

Bilan pré-thérapeutique

Aucun aspect du bilan ne doit retarder l'initiation immédiate du traitement ARV. Le seul élément qui peut retarder le traitement est la non-adhésion du patient à la stratégie thérapeutique proposée.
Le bilan médical initial doit comprendre une anamnèse médicale soigneuse (antécédents médicaux, y compris psychiatriques, prise de médicaments concomitante, statut vaccinal, facteurs de risque cardiovasculaires, etc.), une anamnèse ciblée sur la vie sexuelle (contraception, désir d'enfant, antécédents d'infections sexuellement transmissibles) ainsi qu'une anamnèse de l'historique des tests VIH effectués (date du premier test, date du dernier test négatif, etc.), sans oublier d'identifier les partenaires ou les enfants potentiellement exposés à un risque de transmission.

Une évaluation de la situation financière ou légale du patient est parfois indiquée, et doit être effectuée dans les plus brefs délais.
Un examen clinique complet permet souvent de mettre en évidence des éléments guidant la recherche d'une maladie opportuniste éventuelle : recherche systématique d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, examen de la peau et de la cavité buccale à la recherche de lésions de Kaposi, d'une candidose buccale, d'une leucoplasie chevelue de la langue, examen des organes génitaux et de l'anus (ulcérations, chancre, condylomes), pour ne citer que quelques exemples.
Le bilan biologique initial est résumé dans le *tableau 2.*

Tableau 2 Bilan biologique à réaliser à l'initiation du traitement ARV

Sérologie VIH (test ELISA de 4e génération), confirmée par un Western Blot
Numération des sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 Dosage de l'ARN-VIH plasmatique Test génotypique de résistance (notamment dans les pays du Nord) Recherche de l'allèle HLA B*5701 (notamment dans les pays du Nord) Formule sanguine complète Tests hépatiques Fonction rénale (estimation eGFR) – recherche de la protéinurie Marqueurs des hépatites virales A, B et C Dépistage syphilis (ELISA Ig), si +, ad RPR et TPHA, recherche gonocoque et chlamydia (par PCR urine, gorge ou frottis anal) Sérologie toxoplasmose, et CMV (notamment dans les pays du Nord) IGRA (Quantiferon® et T-spot TB®) pour le dépistage de la tuberculose latente (notamment dans les pays du Nord) Consultation en gynécologie (avec notamment dépistage du cancer du col) Consultation proctologie selon facteurs de risque Consultation en ophtalmologie chez les patients avec moins de 100 CD4/mm^3
Recherche de l'antigène crypococcique dans le sang si les CD4 sont inférieurs à 100/mm^3

Adapté de « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr P. Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Initiation d'un premier traitement antirétroviral, avril 2018. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

L'OMS a publié en juillet 2017 un guide pour la prise en charge des patients VIH se présentant à un stade avancé (*Rapid initiation and HIV advanced disease, WHO 2017,* https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en/). Ces patients devraient également, en plus du bilan ci-dessus, bénéficier de :
- un test moléculaire de détection de *Mycobacterium tuberculosis* chez tous les patients en provenance d'un pays à haute prévalence de tuberculose ;
- lorsque le test est disponible, la bandelette LAM permet de détecter un élément de la paroi du *M tuberculosis*. Ce test est indiqué uniquement chez les patients avec une immunosuppression profonde (moins de 100 CD4/mm^3) ;
- une prophylaxie à base de cotrimoxazole, une chimioprophylaxie chez les patients potentiellement exposés à la tuberculose, ainsi que le fluconazole chez les patients sans méningite, mais avec une détection de l'antigène cryptocoque dans le sang.

Au vu de la menace vitale pour ces patients en stade avancé, et de la nécessité de prise de traitements multiples, parfois avec des effets secondaires importants, la prise en charge globale du patient est essentielle, incluant une information complète sur l'adhésion au traitement médical.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, *et al*. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2018;320:379-96.

[2] WHO. Policy brief. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. July 2019. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1.2019

[3] Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, *et al*. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019;381:803-15.

[4] The NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz–based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2019;381:816-26.

[5] Orkin C, Squires KE, Molina JM, *et al.* Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68:535-44.

[6] Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker LG, *et al.* Risks and benefits of dolutegravir- and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential: A modeling study. *Ann Intern Med* 2019;170:614-25.

[7] WHO. Note d'information interne: Questions et réponses concernant l'utilisation du dolutegravir (DTG) chez les femmes en âge de procréer. 21 mai 2018. [Internet] https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/q-a-dtg_Fr.pdf?ua=1

[8] Friedland GH. Early treatment for HIV: The time has come. *N Engl J Med* 1990;322:1000-2.

[9] Fischl MA, Richman DD, Hansen N, *et al*. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990;112:727-37.

[10] Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, *et al.* Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990;322:941-9.

[11] Kitahata MM. When to start antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2010;18:121-6.

[12] Lane HC, Neaton JD. When to start therapy for HIV infection: A swinging pendulum in search of data. *Ann Intern Med* 2003;138:680-1.

[13] Sterling TR. When should highly active antiretroviral therapy be initiated? *Hopkins HIV Rep* 2001;13:1,11.

[14] Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, *et al*. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med* 1998;339:1269-76.

[15] Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, *et al.* Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per μL in Europe and North America: A pooled cohort observational study. *Lancet* 2010;376:340-5.

[16] Lewden C, Chêne G, Morlat P, *et al.* HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm3 on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(1):72-7.

[17] Ford N, Mills E, Calmy A. Rationing antiretroviral therapy in Africa – treating too few, too late. *N Engl J Med* 2009;360:1808-10.

[18] TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, *et al.* A trial of early [antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.

[19] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

[20] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, *et al.* HIV transmission under highly active antiretroviral therapy. Lancet.2008;372:1806-7.

[21] Rodger J. A., Cambiano V., Bruun T., *et al*. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet 2019; 393:2428-38.

[22] Ford N, Migone C, Calmy A, *et al.* Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32:17-23.

[23] Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, *et al*. Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection. *J Infect Dis* 2015;211:1692-702.

Mise à jour des recommandations de l'OMS pour le traitement antirétroviral – Juillet 2019

Meg Doherty, Françoise Renaud

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a actualisé ses recommandations en matière de traitements antirétroviraux (ARV) en juillet 2019. Celles-ci comportent trois axes essentiels : (1) elles confortent le dolutégravir (DTG) en ARV de première intention ; (2) elles valident l'utilisation de l'éfavirenz (EFV) à la dose de 400 mg ; (3) elles recommandent l'usage du DTG y compris chez des femmes en âge de procréer [1-6].

Dolutégravir en première intention

La revue systématique des données disponibles sur les stratégies d'initiation de traitement ARV confirme la supériorité d'une trithérapie comportant le DTG combiné à 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en terme d'efficacité virologique (taux de suppression virale plus élevé) et de tolérance (moins d'interruptions thérapeutiques), ainsi qu'un risque de résistance moindre qu'une trithérapie avec 2 INTI et l'EFV. En outre, cette stratégie entraîne une réponse virologique plus rapide, bénéficie d'une barrière génétique à la résistance plus élevée du VIH au médicament et engendre moins d'interactions médicamenteuses [7,8]. Le DTG est également actif contre l'infection VIH-2, virus naturellement résistant à l'EFV [9,10]. En terme d'effets secondaires, le DTG peut occasionner un risque accru de troubles du sommeil et de prise de poids [11,12] (*encadré 1*).

Encadré 1 **Utilisation des nouveaux ARV et prise de poids**

- La méta-analyse en réseau actualisée pour les Recommandations OMS 2019 met potentiellement en évidence une augmentation nette de poids corporel de 3 à 5 kg chez les personnes recevant des régimes à base de DTG à 48 semaines (avec un faible niveau de preuve). La prise de poids était plus importante chez les personnes utilisant le schéma thérapeutique TAF/FTC + DTG.
- Il est important, au début d'un traitement par le DTG, de souligner l'importance d'un régime alimentaire sain, de l'arrêt du tabac et de la pratique régulière d'un exercice physique pour contrôler le poids corporel. Des recherches sont nécessaires avec les communautés de patients et les groupes de plaidoyer pour mieux comprendre les implications sociales d'une prise de poids potentielle. Les premières réponses des communautés et des femmes participant aux études et ayant pris du poids sous DTG, montraient que cette prise de poids est en grande partie considérée comme bénéfique, mais qu'elles désiraient davantage d'informations sur ses implications sur leur santé. La nécessité d'un conseil adéquat et d'un suivi informé sur une prise de poids potentielle était clairement soulignée par le groupe.

Les bénéfices et les risques de l'utilisation du DTG **au moment de la conception** ont été évalués en examinant les dernières données disponibles au Botswana et dans d'autres pays, ainsi qu'en modélisant les risques et les bénéfices au niveau populationnel. Dans l'étude Tsepamo, le risque de malformations du tube neural associé à l'utilisation du DTG au moment de la conception a diminué depuis le rapport initial en mai 2018, passant de 0,94 % (4 expositions sur 426) à 0,30 % (5 expositions sur 1 683), tout en restant statistiquement significativement plus élevé que dans les groupes exposés aux autres ARV [13-15]. Une deuxième étude réalisée en collaboration avec le ministère de la Santé du Botswana et les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) américains a permis d'étendre la surveillance des naissances exposées au DTG, allant de 72 % dans l'étude Tsepamo à 92 % de l'ensemble des naissances sous DTG du pays. Avec l'apport de cette deuxième étude, le risque pondéré reste faible, à 0,36 % (IC95 % : 0,10 – 0,62) comparé à un risque estimé à 1 sur 1 000 naissances dans la population générale [1].

Les modèles bénéfices-risques suggèrent que les bénéfices du DTG pour les femmes en âge de procréer et initiant un traitement ARV (contrôle rapide de la réplication virale, réduction des décès maternels, réduction de la transmission sexuelle du VIH et réduction de la transmission mère-enfant) devraient l'emporter sur les risques, tels que la morbidité maternelle et les décès néonataux chez les nourrissons, liés par exemple à un risque de prise de poids associée au DTG chez la mère [16,17]. Un traitement ARV à base de DTG devrait également être plus rentable, ce qui se traduira en un nombre plus élevé d'années de vie ajustées sur l'incapacité (AVAI) évitées à un coût inférieur comparé à l'EFV. La poursuite de la surveillance est nécessaire pour confirmer ou réfuter le signal d'anomalie du tube neural, et plusieurs études sont en cours pour y contribuer. Les femmes devraient recevoir des informations complètes sur les bénéfices et les risques afin de faire un choix éclairé pour l'utilisation du DTG ou d'un autre traitement ARV, des conseils médicaux appropriés à leur situation et enfin un soutien dans leurs choix autour de l'initiation du traitement médical, la continuité et l'observance, et la rétention dans les soins [18].

Le DTG est approuvé pour une utilisation **chez les enfants** de plus de six ans et pesant plus de 15 kg, et il est largement disponible pour les enfants pesant 20 kg ou plus qui peuvent prendre des comprimés adultes pelliculés dosés à 50 mg. Une formulation du DTG avec un dosage adapté aux enfants pesant moins de 20 kg est prévue pour fin 2019 ; un comprimé dispersible en formulation pédiatrique en cours de développement est attendu pour mi-2020. En l'absence de formulation adaptée de DTG pour l'enfant, le raltégravir (RAL) est une option efficace à partir de la naissance. Le RAL réduit avec succès la charge virale chez les nourrissons avec une charge virale élevée, et sa tolérance est bonne chez les nouveau-nés et les nourrissons à haut risque d'infection.

En cas de co-infection VIH /tuberculose, la dose de DTG doit être doublée (50 mg deux fois par jour) compte tenu de l'interaction médicamenteuse avec la rifampicine. Cette dose supplémentaire de DTG est bien tolérée, avec une efficacité équivalente en terme de suppression virale et de restauration immunitaire par rapport à l'EFV [19,20]. Le risque d'interactions médicamenteuses avec le DTG est faible ; cependant, il ne faut pas l'utiliser avec certains anticonvulsivants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital), des antiacides contenant des cations (tels que le calcium et le magnésium), des laxatifs et des suppléments multivitaminés en raison du risque de chélation entraînant un sous-dosage du DTG. Si la co-administration ne peut être évitée, le DTG doit être administré deux heures avant ou six heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents [21].

Éfavirenz 400 mg en première intention

La revue de la littérature montre une efficacité comparable en terme de suppression virale et une meilleure tolérance de l'EFV 400 mg par rapport à l'EFV 600 mg, avec une prévalence plus faible des effets indésirables graves. Les deux dosages sont disponibles sous forme de combinaisons génériques à dose fixe. Comme l'EFV 600 mg, EFV 400 mg devrait être sans danger pendant la grossesse. L'étude Tsepamo au Botswana montre que l'EFV 600 mg est plus sûr pendant la grossesse que le lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou la névirapine (NVP), avec une sécurité similaire à celle du DTG pour les issues de grossesse, c'est-à-dire un risque plus faible de prématurité, de faible poids de naissance et de naissances mort-nées ; EFV n'est pas associé à une augmentation du risque de malformations du tube neural [22]. Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques suggèrent que les concentrations de médicament diminuent légèrement avec l'EFV 400 mg mais restent dans la plage thérapeutique et sont peu susceptibles d'entraîner une efficacité réduite [5]. L'EFV (quelle que soit la dose) ne peut être proposé dans un contexte de primorésistance élevée aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). L'EFV 400 mg peut être co-administré avec un traitement antituberculeux à base de rifampicine, avec une co-administration bien tolérée et des concentrations plasmatiques maintenues au-dessus des niveaux considérés comme efficaces.

En résumé

- Les données scientifiques appuient l'utilisation du DTG en première intention pour toutes les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au dosage autorisé, y compris les adultes, les femmes enceintes, les femmes et adolescentes en âge de procréer, les enfants et les personnes co-infectées par la tuberculose.
- L'EFV 400 mg est recommandé en tant que médicament alternatif de première ligne, avec l'EFV 600 mg maintenu en option pour des circonstances spéciales.
- Le RAL est recommandé pour les nouveau-nés et peut être considéré comme une alternative si les formulations solides LPV/r ne sont pas disponibles pour les enfants pesant moins de 20 kg *(tableau 1)*.

Dolutégravir en deuxième intention

Le DTG est plus sûr et plus efficace que les schémas thérapeutiques de deuxième intention à base d'inhibiteurs de protéase (IP) (*tableau 2*).

Tableau 1 Schémas thérapeutiques antirétroviraux (ARV) de première intention préférés et alternatifs

Population	Traitements ARV 1re intention Préférés	Traitements ARV 1re intention Alternatifs	Circonstances spéciales
Adultes et adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG [a]	TDF + 3TC + EFV 400 mg[b]	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg[b] AZT + 3TC + EFV 600 mg[b] TDF + 3TC (ou FTC) + PI/r[b] TDF + 3TC (ou FTC) + RAL TAF[c] + 3TC (ou FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG[a]
Enfants	ABC + 3TC + DTG[d]	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL[e] TAF + 3TC (ou FTC) + DTG[f]	ABC + 3TC + EFV (ou NVP) AZT + 3TC + EFVg (ou NVP) AZT + 3TC + LPV/r (ou RAL)
Nouveau-nés	AZT + 3TC + RAL[h]	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r [i]

3TC : lamivudine ; ABC: abacavir ; AZT : zidovudine ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NVP : névirapine ; IP/r : inhibiteur de protéase boosté avec le ritonavir ; RAL : raltégravir ; TAF: ténofovir alafénamide ; TDF : fumarate de ténofovir disoproxil.

[a] Une contraception efficace devrait être proposée aux femmes et aux adolescentes en âge de procréer. DTG peut être prescrit aux femmes et aux adolescentes en âge de procréer qui souhaitent concevoir ou qui n'utilisent pas une contraception systématique et efficace si elles ont été pleinement informées du risque potentiel accru d'anomalies du tube neural (à la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre). Si les femmes identifient leur grossesse après le premier trimestre, DTG doit être poursuivi ou débuté et ce pendant toute la durée de la grossesse.

[b] Les traitements antirétroviraux à base d'EFV ne doivent pas être utilisés si, au niveau national, le taux de la résistance prétraitement à l'EFV est estimé à 10 % ou plus. Le traitement à base de DTG est préférable, et si le DTG est indisponible, un traitement à base d'IP boosté doit être utilisé. Le choix de IP/r dépend des caractéristiques du programme.

[c] Le TAF peut être envisagé chez les personnes présentant une ostéoporose établie et/ou une insuffisance rénale.

[d] Pour les groupes d'âge et de poids pour lesquels le dosage du DTG est approuvé.

[e] Le RAL doit être utilisé comme traitement alternatif uniquement si les formulations solides LPV/r ne sont pas disponibles.

[f] Pour les groupes d'âge et de poids pour lesquels le dosage de TAF est approuvé.

[g] EFV ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de trois ans.

[h] Les nouveau-nés qui commencent un traitement ARV avec un schéma à base de RAL doivent passer à une formulation LPV/r solide dès que possible.

[i] Le sirop ou les granules LPV/r peuvent être utilisés à partir de deux semaines d'âge.

Tableau 2 Schémas thérapeutiques antirétroviraux de deuxième intention préférés et alternatifs

Population	Traitements 1re intention en échec	Traitements 2e intention Préférés	Traitements 2e intention Alternatifs
Adultes et adolescents[a]	TDF[b] + 3TC (ou FTC) + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r[d]
	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)	AZT + 3TC + DTG[c]	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)[d]
	AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	TDF[b] + 3TC (ou FTC) + DTG[c]	TDF[b] + 3TC (ou FTC) + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)[d]
Enfants et nouveau-nés	ABC + 3TC + DTG[e]	AZT+ 3TC + LPV/r (ou ATV/r[f])	AZT + 3TC + DRV/r[g]
	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (ou ABC) + 3TC + RAL
	ABC (ou AZT) + 3TC + EFV	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG[e]	AZT (ou ABC) + 3TC + LPV/r (ou ATV/r[f])
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG[e]	ABC + 3TC + LPV/r (ou ATV/r[f] ou DRV/r[g])

3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ATV/r : atazanavir/ritonavir ; AZT : zidovudine ; DRV/r : darunavir/ritonavir ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; TDF : fumarate de ténofovir disoproxil.

[a] Séquençage si les IP sont utilisés en 1re intention de traitement ARV : TDF + 3TC (ou FTC) + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r en fonction de considérations programmatiques), puis en traitement ARV 2e intention AZT + 3TC + DTG.

[b] Une contraception efficace devrait être proposée aux femmes et aux adolescentes en âge de procréer. DTG peut être prescrit aux femmes et aux adolescentes en âge de procréer qui souhaitent concevoir ou qui n'utilisent pas une contraception systématique et efficace si elles ont été pleinement informées du risque potentiel accru d'anomalies du tube neural (à la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre). Si les femmes identifient leur grossesse après le premier trimestre, DTG doit être poursuivi ou débuté et ce pendant toute la durée de la grossesse.

[c] Le TAF (ténofovir alafénamide) peut être utilisé comme alternative de substitution aux INTI dans des situations particulières pour les adultes et les adolescents.

[d] RAL + LPV/r peut être utilisé comme schéma thérapeutique alternatif de 2e intention pour les adultes et les adolescents.

[e] L'Agence européenne des médicaments (EMA) n'autorise le DTG que pour les enfants pesant au moins 15 kg et, plus largement pour les enfants pesant plus de 20 kg et pouvant prendre des comprimés pelliculés de 50 mg. Des études sont en cours pour déterminer la posologie chez les enfants plus jeunes. L'autorisation est attendue en début de 2020, mais les recommandations de l'OMS de 2016 pour la 2e ligne de traitement ARV sont toujours valables (basé sur l'IP pour les enfants pour lesquels les INNTI ont échoué et sur le RAL pour les enfants chez lesquels LPV/r a échoué). Le TAF (ténofovir alafénamide) peut être utilisé comme alternative aux INTI chez les enfants pesant au moins 25 kg.

[f] ATV/r peut être utilisé comme alternative au LPV/r pour les enfants de plus de trois mois, mais la disponibilité limitée de formulations appropriées pour les enfants de moins de six ans, le manque de formulation à doses fixes et la nécessité d'administrer séparément le ritonavir devront être considérés lors du choix de ce médicament.

[g] DRV ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de trois ans et doit être associé à une posologie appropriée de ritonavir.

Transition vers l'utilisation du DTG et de l'EFV 400 mg dans les programmes nationaux

Plus d'un million de PVVIH utilisent actuellement le DTG dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Le Botswana, le Brésil, le Kenya, le Nigeria et l'Ouganda ont commencé à adopter le DTG comme option de première ligne au début de 2019. Plus de 75 pays à revenu faible ou intermédiaire ont inclus le DTG dans leurs lignes directrices et plus de 35 pays ont commencé des procédures d'achats. La majorité s'approvisionne auprès de fabricants de médicaments génériques.

Le Kenya, la Zambie et le Zimbabwe sont passés de l'EFV 600 mg à l'EFV 400 mg, et environ 1,7 million de PVVIH reçoivent actuellement TDF/ 3TC/EFV 400 mg. Plus de 25 pays ont inclus des schémas thérapeutiques contenant l'EFV 400 mg dans leurs directives nationales et, selon le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, 18 pays ont démarré des procédures d'achat de TDF + 3TC + EFV 400 mg en 2019. Pour soutenir la transition, les programmes nationaux sont encouragés à prendre en compte des facteurs cliniques, opérationnels et programmatiques, y compris un suivi actif de la toxicité et un soutien en matière d'observance au traitement (*tableau 3*) [23-25].

Tableau 3 Considérations pour la transition vers le dolutégravir

Considérations cliniques et épidémiologiques	Produits	Considérations politiques et programmatiques
% de femmes vivant avec le VIH en âge de procréer % de PVVIH utilisant des schémas thérapeutiques de 1re intention sous-optimaux (comme NVP et IP/r) Disponibilité des 2e et 3e lignes de traitement ARV % de résistance aux médicaments avant traitement aux INNTI	Stocks d'EFV et de DTG Accès à la contraception Accès aux tests de charge virale Disponibilité de combinaisons à doses fixes et de formulations uniques Disponibilité de formulations génériques	Inclusion dans les directives nationales Capacité de la chaîne d'approvisionnement Renforcement des capacités et formation des agents de santé Sensibiliser les communautés aux nouvelles directives Suivi de la toxicité et surveillance de la sécurité pendant la grossesse

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] WHO. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Policy brief. Geneva: World Health Organization; July 2019. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/

[2] WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/

[3] Wang X, Cerrone M, Ferretti F, *et al.* Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2019;54:202-6.

[4] Cerrone M, Wang X, Neary M, *et al*. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus–infected individuals. *Clin Infect Dis* 2018;68:446-52.

[5] Lamorde M, Wang X, Neary M, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. *Clin Infect Dis* 2018;67:785-90.

[6] WHO. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: second edition June 2016. Geneva: World Health Organization; 2017. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en/

[7] Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:981-94.

[8] Llibre JM, Pulido F, García F, *et al.* Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17:56-64.

[9] Smith RA, Raugi DN, Pan C, *et al*. University of Washington-Dakar HIV-2 Study Group. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology* 2015;12:10.

[10] Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, *et al*. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol* 2015;64:12-5.

[11] Vitoria M, Hill A, Ford N, *et al*. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low- and middle-income countries – what are the issues? *AIDS* 2018;32:1551-61.

[12] Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad* 2019;5:e45–7.

[13] Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med* 2018;378:979-81.

[14] WHO. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet] https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/dtg-statement/en/

[15] Summary of Recommendations from the Twelfth Meeting of the WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products (ACSoMP), 15-16 April 2015. Geneva: WHO. [Internet] https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Recommendations_ACSoMP/en/

[16] Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker LG, *et al.* Risks and benefits of dolutegravir-and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential: A modeling study. *Ann Intern Med* 2019;170:614-25.

[17] Phillips AN, Venter F, Havlir D, *et al*. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: A modelling study. *Lancet HIV* 2019;6:e116–27.

[18] Ligne directrice unifiée sur la santé et les droits des femmes vivant avec le VIH en matière sexuelle et reproductive. Résumé d'orientation. Genève: Organisation mondiale de la santé; 2018. [Internet] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender_rights/Ex-Summ-srhr-women-hiv/fr/

[19] Dooley KE, 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;62:21-7.

[20] Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, *et al.* Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: A multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2019 doi: 10.1093/cid/ciz256.

[21] HIV drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2018. [Internet] https://www.hiv-druginteractions.org

[22] Zash R, Jacobson DL, Diseko M, *et al*. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatr* 2017;171:e17222

[23] OMS. Outil de mise en œuvre de la surveillance de la toxicité des nouveaux antirétroviraux et antiviraux dans les programmes VIH et hépatite virale. Genève: OMS, Juillet 2018. 56 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv_toxicity/arv-toxicity-monitoring-tool/fr/

[24] OPTIMIZE. ARV transition readiness assessment for country program managers. New York: ICAP at Columbia University; 2018. 23 p. [Internet] https://optimize.icap.columbia.edu/resource/country-readiness-assessment/

[25] HIV new product introduction guide. Boston: Clinton Health Access Initiative, 2017. 74 p. [Internet] https://clintonhealth.app.box.com/s/lkshjlcxrss8l37g7onpf4jj5te1dcxc

Gestion de l'échec thérapeutique

Christine Katlama, Charles Kouanfack, Almoustapha Issiaka Maiga

Introduction

L'unique moyen actuel de contrôler l'épidémie du VIH est le contrôle de la réplication virale chez toutes les personnes infectées. L'échec thérapeutique pourrait se définir comme l'inverse du succès, lui-même défini par le contrôle de la réplication virale, autrement dit l'indétectabilité de la charge virale (CV). En effet, c'est à cette seule condition que sont stoppées la progression de la maladie, l'évolution vers la résistance et la transmission sexuelle du virus. Le succès de la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH suppose deux éléments essentiels : des molécules antirétrovirales (ARV) efficaces et disponibles, et la surveillance virologique de l'efficacité du traitement. L'enjeu est de taille : maintenir le contrôle du virus tout au long de la vie. Le statut « d'indétectable », garant d'une vie « normalisée », est le défi que chaque patient, informé, doit relever tout au long de sa vie avec son thérapeute.

Les traitements actuels sont efficaces sur un virus sensible à plus de 95 % s'ils sont pris, pourcentage observé dans les files actives dans les contextes optimaux d'accès au traitement et de monitorage, où près de 95 % des patients atteignent ce statut d'indétectabilité. La mesure de la CV, outil indispensable pour mesurer l'efficacité du traitement, fait trop souvent défaut, parfois considérée comme accessoire, peu souvent rendue dans des délais raisonnables et avec des résultats rarement discutés en équipe multidisciplinaire. Tout thérapeute doit avoir le souci permanent de l'obtention ou du maintien de l'indétectabilité chez tout patient sous traitement ARV. La prise en compte des échecs doit s'organiser au sein d'une équipe en suivant une démarche précise et déterminée. Disposer d'un dossier médical informatisé permet une intervention plus opérationnelle et plus systématique.

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase

ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

INI : Inhibiteurs d'intégrase

BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5

MVC : maraviroc

Quelques définitions

La **suppression** ou **contrôle virologique** se définit par une CV plasmatique indétectable, considérée comme telle lorsqu'elle est < 50 copies d'ARN VIH /ml.
L'échec virologique est défini comme toute valeur de la CV plasmatique > 50 copies d'ARN VIH/ml confirmée sur 2 prélèvements. En pratique, il est souvent admis que c'est à partir d'une valeur de CV > 200 copies qu'une modification de la thérapeutique antirétrovirale est souhaitable. La valeur définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour définir l'échec (CV > 1 000 copies/ml) est trop élevée pour garantir la prévention de l'émergence de résistance, comme démontré dans de nombreux essais au Nord comme au Sud.
Réplication persistante de bas niveau : certains patients présentent de façon répétée une CV oscillant entre 50 et 200 copies, appelée en anglais *low level viremia* (LLV) ou réplication persistante de bas niveau alors même que les concentrations plasmatiques d'ARV sont adéquates et qu'il n'existe pas de résistance. Les données de la littérature sont discordantes, avec pour certains un caractère prédictif d'une évolution vers l'échappement viral, pour d'autres aucune évolution péjorative. En fait, cette situation est en pratique plus ennuyeuse pour le patient et le médecin – habitués à la parfaite indétectabilité – que réellement pronostique d'un évènement plus néfaste.
Blip : se définit par une valeur au-dessus de la limite de détection de la CV encadrée de deux valeurs de CV indétectable. Il ne s'agit donc pas d'un échec virologique.
Échec clinique : correspond habituellement à la survenue de manifestations cliniques liées au VIH (infections opportunistes ou tumeurs), habituellement dans un contexte d'échec virologique et immunologique. Ceci concerne le plus souvent des patients en rupture de soins ayant perdu le bénéfice des traitements antérieurs.
Échec immunologique : il est défini par l'absence d'ascension des lymphocytes CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis au moins 6 mois. Cette situation se rencontre essentiellement chez les patients ayant initialement un taux de lymphocytes CD4 prétherapeutique bas ou un âge plus avancé. Il est favorisé par l'hématotoxicité de certains traitements (zidovudine, cotrimoxazole, pyriméthamine). La remontée des lymphocytes CD4 peut être lente, cependant sans sur-risque de manifestations opportunistes lorsque la CV est contrôlée.
Face à une situation d'immunodépression persistante malgré une CV indétectable, il faut savoir suspendre des prophylaxies contre les infections opportunistes comme pyriméthamine, sulfadiazine ou cotrimoxazole ganciclovir qui majorent le déficit ; remplacer un INTI responsable de toxicité hématologique et/ou mitochondriale habituelle.

Mécanismes et conséquences de l'échec virologique

L'échec virologique résulte toujours d'une inhibition sub-optimale de la réplication virale, responsable d'une puissance insuffisante du traitement due soit :
- à un défaut d'observance ;
- à la prise de posologies inadaptées ;
- à des interactions médicamenteuses qui abaissent les concentrations d'ARV ;
- à une résistance vis-à-vis d'une ou de plusieurs molécules ARV.

Les mécanismes qui conduisent à l'échec virologique évoluent dans le temps. En 1re ligne de traitement, en dehors d'une résistance primaire du virus, c'est habituellement une observance défaillante qui est à l'origine de l'échec virologique. Plus tard, alors que les résistances s'accumulent, le traitement ARV vient à manquer de puissance et ne peut pas contrôler la réplication, quand bien même le patient est observant.

Épidémiologie de la résistance en Afrique subsaharienne

Résistance chez les patients en échec de TAR de 1re ligne

La résistance aux ARV est une préoccupation majeure qui requiert la mise en place de systèmes de surveillance nationaux. Sur 18 pays ayant transmis des données de résistance entre 2014 et 2018, 12 ont rapporté une résistance aux INNTI > 10 %, justifiant la recommandation de l'OMS en juillet 2019 d'utiliser en 1re ligne le DTG associé au TDF/3TC ou FTC au lieu des INNTI [1] (cf. *chapitre « Mise à jour des recommandations de l'OMS pour le traitement antirétroviral »*).
Habituellement, l'échec virologique précoce à 6 mois de traitement de 1re ligne est rare, sauf en cas de résistance primaire transmise, en particulier aux INNTI ou à 3TC ou FTC [2]. Cette situation est généralement facile à gérer si la modification du traitement n'intervient pas trop tard, car les traitements ARV de 2e ligne ne sont pas impactés. **Laisser la CV répliquer pendant un temps prolongé sous pression médicamenteuse majore grandement le risque de développement de la résistance.** Dans une étude menée en Afrique de l'Ouest chez des patients en échec virologique pendant 5 ans avec une CV > 1 000 copies, le taux de résistance est de 78 % pour les INTI et de 82 % pour les INNTI. La durée du traitement, le nombre médian de mutations associées aux INTI et INNTI et certaines mutations de la transcriptase inverse (T215Y/F/N, L210W, L74I, M41L et H221Y) étaient associés au niveau de la CV à l'échec [3]. Compte tenu de l'exposition très fréquente des nourrissons et des enfants aux INNTI pendant la grossesse ou leurs premiers mois de vie, la prévalence de la résistance à cette classe est très élevée chez les enfants, variant de 40 % en Ouganda à 69 % au Malawi [1]. Or, compte tenu du manque de molécules adaptées à l'enfant, près des trois quarts des enfants reçoivent un INNTI très probablement résistant.

Résistance chez les patients en échec de TAR de 2e et 3e ligne

Les IP, jusque-là recommandés en 2e ligne de traitement ARV par l'OMS, bénéficient d'une barrière génétique à la résistance plus élevée, plusieurs mutations étant nécessaires pour conférer une résistance avérée, avec des taux de résistance variant de 10 % à 30 % selon les IP [4]. L'étude THILAO (*Third-Line Antiretroviral Optimization*), évaluant une stratégie d'intervention comportant une phase de renforcement de l'observance de trois mois puis le passage en traitement ARV de 3e ligne en cas de CV toujours détectable, a montré que 66 % des patients avaient des virus encore sensibles à ces traitements ; seuls 12 % et 0,5 % des patients avaient un virus résistant à DRV QD et BID, respectivement [5]. En revanche, au Zimbabwe chez 86 patients en échec de traitement de 2e ligne, sous ARV en moyenne depuis 6 ans (1re et 2e ligne) avec une CV à 62 000 cp/ml et des CD4 à 201/mm^3, la résistance est très élevée avec 86 % de mutations aux INNTI, 72 % de mutations aux INTI et 58 % de mutations aux IP. Les traitements de troisième intention comportant le DRV/r ou un INI ont permis le contrôle virologique dans 81 %

des cas [6]. Au Kenya, chez 123 patients en échec virologique de 2e ligne, les résistances à LPV, ATV/r et DRV/r étaient respectivement de 27 %, 24 % et 7 % ; 25 % des patients avaient une résistance complète aux traitements de 1re et 2e ligne [7] sans aucune alternative thérapeutique dans le pays. Des résultats similaires sont observés chez les enfants en échec de 2e ligne dans une récente étude menée au Mali [8].

Analyser une situation d'échec

Cette étape analytique est indispensable et déterminante, à la fois pour comprendre les mécanismes de l'échec et donc prévenir leur répétition, et planifier une thérapeutique.

Qualifier et quantifier le type d'échec virologique

Il peut s'agir :
- soit d'une réponse insuffisante à un traitement de 1re ligne, devant faire évoquer un défaut d'observance ou une résistance. En cas de CV initiale très élevée, l'obtention de l'indétectabilité au seuil de 50 copies /ml peut nécessiter plus de temps, et une CV habituellement < 200 copies/ml peut perdurer plus de 12 mois ;
- soit d'un rebond virologique après une période de succès virologique confirmé sur deux prélèvements consécutifs (à distinguer d'un blip).

Une CV élevée traduit le plus souvent un défaut d'observance, voire un arrêt du traitement, surtout lorsqu'il s'agit d'un rebond, sans exclure une situation de multi-résistance dans un contexte de longue histoire de virus non contrôlé. La durée de l'échec devra être appréciée ; plus longtemps le virus se réplique en présence de molécules ARV, plus grand est le risque d'accumulation de mutations de résistance. Ceci est particulièrement important lorsque la CV n'est pas mesurée régulièrement, et doit être pris en compte dans l'analyse probabiliste des mutations potentielles si l'on ne dispose pas d'un génotype de résistance, ce qui est habituellement le cas dans les pays du Sud.

Reconstruire l'histoire thérapeutique

C'est une étape essentielle qui doit préciser les différentes molécules reçues avec leur impact respectif en termes d'efficacité virologique, immunologique, leur tolérance et les motifs d'arrêts éventuels. En l'absence de génotype de résistance disponible, cette analyse permet de faire des hypothèses sur les mutations de résistance possibles. Là encore, l'existence d'un dossier patient informatisé et/ou l'inclusion des patients dans une cohorte, qui permettent de disposer de toutes ces informations cumulées au cours du temps, facilitent cette analyse.

Évaluer l'observance du patient

Évaluer l'adhésion et l'observance du patient au traitement ARV est une étape fondamentale. Même si les traitements se sont simplifiés et sont mieux tolérés, la difficulté pour certains patients d'accepter leur infection et de comprendre la nécessité d'un traitement régulier et quotidien, la lassitude vis-à-vis d'un traitement à prendre à vie, l'existence de manifestations minimes d'intolérance, mais aussi tous les incidents ou les accidents de la vie (rupture, décès, chômage, voyage…) constituent autant de circonstances qui peuvent à un moment faire basculer un patient dans une rupture de son

traitement. Dans de nombreux pays, au Sud en particulier, le nombre de comprimés, les problèmes de stigmatisation sociale, l'absence de partage du statut sérologique avec le partenaire ou l'entourage, la précarité sont des facteurs majeurs de non-observance. Le rôle du médecin en consultation ou de tout professionnel de santé est de savoir dépister de telles difficultés. Dans l'étude THILAO [5], cette étape de renforcement de l'observance a permis de maintenir 66 % des patients en 2e ligne de traitement et de conduire 33 % d'entre eux de l'échec au succès. L'établissement d'une relation de confiance et de bienveillance avec l'équipe est indispensable.
Après ces étapes analytiques, deux outils majeurs vont permettre de gérer au mieux l'échec virologique : la mesure des concentrations d'ARV et le génotype de résistance du virus.

Mesure des concentrations plasmatiques d'antirétroviraux

La mesure des concentrations plasmatiques des molécules ARV permet d'identifier la responsabilité éventuelle d'un sous-dosage dans l'échec virologique : des concentrations inexistantes ou extrêmement basses permettent d'affirmer la non prise des médicaments ; des concentrations basses peuvent, outre une mauvaise observance, être liées à une interaction soit avec un autre médicament soit avec un chélateur, ou à une prise à jeun (exemple de la RPV). Des concentrations adéquates sont en faveur d'une résistance comme cause de l'échec. Une mesure sous contrôle en milieu hospitalier avec un dosage résiduel (médicament pris par le patient la veille) puis une prise contrôlée à l'hôpital suivie par une mesure du pic de concentration (1 à 2 heures après) et la résiduelle le lendemain, peuvent aider dans des situations itératives d'échec avec l'affirmation de prises régulières par le patient. Des concentrations adéquates du pic et de la résiduelle réalisés sous contrôle éliminent un défaut d'absorption et témoignent d'une mauvaise observance.

Génotype de résistance du virus

Les tests génotypiques permettent de faire le bilan des mutations de résistance présentes dans le plasma (cf. *chapitre « Résistance du VIH aux antirétroviraux »*). Le séquençage de l'ARN viral plasmatique permet d'identifier des mutations d'acides aminés à des positions précises sur le gène de la transcriptase inverse, de la protéase, de l'intégrase ou, de plus en plus, sur la glycoprotéine. Ces mutations sont ensuite interprétées selon un algorithme révisé régulièrement pour guider le thérapeute soit à conserver des molécules encore actives, soit à éliminer des molécules pour lesquelles existe une résistance bien caractérisée, soit éventuellement à réutiliser des molécules déjà prescrites si les mutations de résistance ne sont plus détectées.
Attention : l'arrêt de certaines molécules peut avoir entraîné la disparition apparente de mutations spécifiques, qui ne sont plus détectables dans les isolats viraux plasmatiques testés, alors qu'elles persistent dans l'ADN proviral. Dans ce cas, cette réversion de sensibilité ne sera assez souvent que transitoire. Par ailleurs, la disparition de mutations de résistance dans l'ADN autrefois présentes dans l'ARN ne peut être actuellement considérée comme un gage de sensibilité parfait (cf. *chapitre « Résistance du VIH aux antirétroviraux »*). Cela signifie que l'interprétation des tests de résistance doit se faire en considérant l'ensemble de l'histoire virologique et thérapeutique du patient.

L'utilisation de molécules encore sensibles, souvent des molécules appartenant à une classe nouvelle, pour un patient en situation d'échec virologique est un élément clé du succès du traitement post-échec.

Gérer une situation d'échec *(tableaux 1, 2, 3)*

Dans les pays sans contraintes de ressources

Première étape : évaluer la prise adéquate du traitement. Identifier par l'interrogatoire les éventuelles difficultés rencontrées par le patient vis-à-vis de son traitement, qui peuvent l'avoir conduit à le prendre de façon inadéquate (mauvaise compréhension du traitement, prise à jeun), voire à l'arrêter volontairement ou non en raison de voyages, perte d'ordonnance…) ; vérifier le libellé de la prescription sur l'ordonnance des ARV (erreurs de prescription) et enfin la prise de co-médications délétères sur l'absorption des ARV.

Deuxième étape : étape virologique avec contrôle de la CV, réalisation du génotype de résistance et, idéalement, dosage de la concentration plasmatique en ARV. Dans le cas où le laboratoire garde un prélèvement, le génotype peut être fait sur le premier prélèvement.

Troisième étape : modification du traitement ARV

- soit **immédiatement**, sans attendre le résultat du génotype, lorsqu'une ou plusieurs des molécules a une barrière génétique à la résistance peu élevée : remplacement d'INNTI ou INI de 1re génération par IP ou INI de 2e génération. En fait, il s'agit d'un traitement instauré en attente du génotype de résistance, qui pourra être réévalué à réception de ce dernier.
  Si le traitement a été interrompu complètement alors que le patient était préalablement en succès virologique, le risque de résistance est faible sauf en cas de traitement comportant INNTI. Il faut proposer la reprise rigoureuse du traitement à l'identique qui doit amener à l'indétectabilité dans un délai bref (à vérifier dans les 4-8 semaines). Toute autre éventualité doit conduire à changer de classe thérapeutique ;
- soit avec les **résultats du génotype de résistance** si le traitement ARV en cours est virologiquement robuste (traitement avec IP), laissant peu craindre l'émergence de résistance.

Choix du traitement ARV :

- idéalement un traitement ARV doit comporter **au moins deux molécules pleinement sensibles**, en se basant sur les données du génotype. En l'absence de pression médicamenteuse d'une classe donnée, des mutations acquises dans le passé peuvent ne pas être retrouvées dans le génotype ARN VIH réalisé au moment de l'échec. Il faut considérer les données cumulées des génotypes interprétés selon l'algorithme et/ou l'histoire immuno-viro-thérapeutique pour estimer le profil de la résistance accumulée ;
- malgré la présence de mutations de résistance (M184V), **le 3TC garde une certaine efficacité** et peut-être maintenu dans le traitement ultérieur. Ainsi dans l'étude **Mobidip** [8] le maintien du 3TC, pourtant dans plus de 90 % des cas associé à un IP, s'est révélé plus efficace que la monothérapie IP seule. Ceci est lié à l'effet bénéfique de la mutation M184V sur la capacité réplicative du virus (cf. *chapitre « Résistance du*

VIH aux antirétroviraux »). En revanche, les molécules telles que les INNTI ou les INI de première génération ne doivent pas être maintenues.
L'évaluation du génotype ADN peut aussi être en défaut, c'est-à-dire qu'une mutation non vue peut avoir existé un jour. Savoir si l'on peut quand même recycler des molécules qui ont été dans le passé résistantes mais ne le sont plus est une question de recherche clinique importante ;

– **la composition du traitement antirétroviral dépend du niveau de la CV et du niveau de résistance** ; plus ces niveaux sont élevés, en dehors d'un défaut d'observance, plus la puissance antivirale à opposer sera importante.

Tableau 1 Schémas thérapeutiques préférés et alternatifs de seconde ligne (OMS 2019)

Population	Échec 1re ligne	Traitements de 2e ligne recommandés	Traitements de 2e ligne alternatifs
Adultes et adolescents*	TDF+ 3TC (ou FTC) + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r**
	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)**
	AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TOF + 3TC (ou FTC) + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)**
Enfants et nourrissons	ABC + 3TC + DTG***	AZT+ 3TC + LPV/r (ou ATV/r)*****	AZT + 3TC + DRV/r*****
	ABC (ou AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG***	AZT (ou ABC) + 3TC + RAL
	ABC (ou AZT) + 3TC + EFV	AZT (ou ABC) + 3TC + DTG***	AZT (ou ABC) + 3TC + LPV/r (ou ATV/r*****)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG***	ABC + 3TC + LPV/r (ou ATV/r*****ou DRV/r*****)

3TC : lamivudine ; ABC : abacavir ; ATV/r : atazanavir/ritonavir ; AZT : zidovudine ; DRV/r : darunavir/ritonavir ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; FTC : emtricitabine ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate.
Traitement ARV : ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r selon les considérations programmatiques) + TDF + 3TC (ou FTC), puis AZT + 3TC + DTG en traitement de 2e ligne.
** Proposition de séquence thérapeutique si les IP sont utilisés dans la 1re ligne de traitement ARV : ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r en fonction de considérations programmatiques) + TDF + 3TC (ou FTC), puis AZT + 3TC + DTG dans la 2e ligne de traitement.*
*** RAL + LPV/r peut être utilisé comme schéma thérapeutique alternatif de deuxième intention pour adultes et adolescents.*
**** L'Agence européenne des médicaments n'autorise le DTG que pour les enfants pesant au moins 15 kg.*
***** ATV/r peut être utilisé comme alternative au LPV/r pour les enfants de plus de trois mois, mais limité à six ans. L'absence de formulation à dose fixe et la nécessité d'administrer séparément le rappel de ritonavir doivent être prises en compte lors du choix de ce régime.*
****** DRV ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de trois ans et doit être associé à une posologie appropriée de ritonavir.*
Source : WHO/CDS/HIV/19.15 © World Health Organization 2019.

Tableau 2 Principales études cliniques évaluant des stratégies antirétrovirales après échec virologique dans des pays à ressources limitées

Étude	Patients	Intervention	Résultat virologique	Résistance ou conclusion
ANRS 12169-2LADY [14]	Échec de 1re ligne Étude randomisée 454 patients CV : 10^6 $\log_{10}$: 41 % CD4 : 185 /mm^3	3 bras – TDF/FTC/LPV/r – ABC/DDI/LPV/r – TDF/FTC/DRV/r	294 (65,2 %) avec CV < 50 cp/mL à S48 375 (83,2 %) avec CV < 200 cp/mL à S48	96 % de M184V 64 % de TAM 52 % de K103N 24 % de Y181C
EARNEST [13]	Échec de 1re ligne Étude randomisée 558 patients CV > 10^6 $\log_{10}$: 42 % CD4 : 70 /mm^3	3 bras – LPV/r + 2-3INTI – LPV/r + RAL – Mono LPV/r	Taux de suppression virologique (< 400 cp/ml) à S48 LPV+2 INTI : 86 % LPV/r + RAL : 86 % Mono LPV : 61 %	Résistance évaluée chez 391 patients 80 % aux INTI
DAWNING [11]	Échec de 1re ligne Étude randomisée 624 patients CV : 4,2 $\log_{10}$/mL CD4 : 200 /mm^3	2 bras – 2 INTI + DTG/50 mg QD – 2 INTI + LPV/r /800/200 mg QD ou 400/100 mg bid	Taux de suppression virologique (< 50 cp/ml) à S48 – 2 INTI + DTG : 84 % – 2 INTI + LPV/r : 70 %	86 % résistance à 2 classes
SELECT Study [15]	Échec 1re ligne sous INNTI Étude randomisée 515 patients CV : 4.5 $\log_{10}$/ml CD4 : 180 /mm^3	2 bras – LPV/r + RAL – LPV/r + 2 INTI	Taux d'échec virologique à S48 – LPV/r +RAL : 10,3 % – LPV/r +2 INTI 12,4 % *non infériorité du RAL sans supériorité*	Pas de données de résistance disponibles dans cette étude
ANRS 12269-THILAO [5]	Échec de 2e ligne 201 patients CV : 4,5 $\log_{10}$/mL CD4 : 242 /mm^3	2 interventions successives - renforcement de l'observance × 3 mois - si CV > 400 cp/mL : RAL+DRV/r	66 % de maintien en 2e ligne à S48 62 % d'indétectabilité à S48 après passage en 3e ligne	Pas de données de résistance disponibles dans cette étude

Tableau 3 Recommandations thérapeutiques en situation d'échec (d'après Recommandations OMS 2018)

Scénario clinique	Type de stratégie en échec	Contexte de résistance	Options thérapeutiques
Échec de 1re ligne	2 INTI + INNTI	Résistance très probable à INNTI +/– 3TC/FTC mutations supplémentaires possibles INTI	IP boosté + 2 INTI (au moins 1 actif) DTG + 2 INTI (au moins 1 actif) IP boosté + INTI
	2 INTI + IP/r	Très probablement pas de résistance, ou résistance uniquement à 3TC/FTC	Continuer le même schéma thérapeutique ; ou Un autre IP boosté et 2 INTI (au moins 1 actif) ; ou INI +2 INTI (au moins 1 actif ; si un seul des INTI est totalement actif ou si l'adhésion est le DTG est préférable aux autres INIs ; ou Un autre IP boosté avec INI
	2 INTI + INI	Pas de résistance INI (peut avoir une résistance 3TC/FTC, c'est-à-dire seulement M184V/I, généralement sans résistance à d'autres INTI)	IP/r + 2 INTI (au moins 1 actif) ; DTG + 2 INTI (au moins 1 actif) ; ou IP boosté + INTI
		Résistance EVG ou RAL +/– 3TC/FTC Resistance BIC ou DTG rare	IP boosté + 2 INTI (au moins 1 actif) ; ou DTG (50 mg × 2/jour + 2 INTI actifs ; ou DTG × 2/jour (si le patient est sensible au DTG) + un IP boosté BIC non étudié dans ce contexte
Échec 2e ligne et plus	Échec INNTI et/ou INI	Tests de résistance cumulés	Au moins 2, et idéalement 3, molécules pleinement actives Maintien de molécules partiellement actives, en l'absence d'autres options Ajout de nouvelles classes thérapeutiques
	Multi-résistance avec peu d'options de traitement	Tests de résistance génotypiques cumulés et phénotypiques passés et actuels pour guider le traitement Envisager un test de tropisme viral si l'utilisation de maraviroc est envisagée Optimisation pharmacologique	Identifiez autant de médicaments actifs ou partiellement actifs que possible en vous basant sur les résultats des tests de résistance. Envisagez d'utiliser un ARV avec un mécanisme d'action différent. Participer à des essais cliniques ou à des programmes d'accès élargi aux agents expérimentaux L'arrêt du traitement ARV n'est pas recommandé.

Place des classes nouvelles et des molécules nouvelles : il est bien difficile de faire des recommandations générales de choix du traitement sur un échec, tant celui-ci dépend justement du passé thérapeutique et du traitement en cours au moment de l'échec. Cependant, on peut proposer les orientations suivantes [9] :

- **échec sous INTI + INNTI**, plusieurs options possibles :
  - 2 INTI (TDF ou TAF + maintien du 3TC) + IP (DRV)
  - 2 INTI (TDF ou TAF + maintien du 3TC) + INI

  L'étude Dawning a démontré, chez 614 patients en échec de 1re ligne de traitement comportant 2 INTI + INNTI, avec une CV de 4,2 $\log_{10}$ et des CD4 à 200/mm^3, la supériorité de la trithérapie 2 INTI + DTG comparé à 2 INTI + LPV/r, et un taux de succès virologique à S48 de 84 % dans le bras DTG *vs* 70 % dans le bras LPV/r [10] ;
- **échec sous 2 INTI + IP boosté**. Le profil de résistance le plus probable est celui d'une résistance acquise au 3TC ; si l'INTI est le TDF, la résistance à cette molécule est peu probable, comme celle de l'IP. En pratique on peut proposer :
  - le maintien de la stratégie avec un changement dans la classe des IP, par exemple DRV mieux toléré, en une prise ; la formulation combinant DRV/c est intéressante ;
  - le changement de classe avec 2 INTI + INNTI si pas d'antériorité de prise d'INNTI ou arrêt pour autre cause qu'échec. Vérifier l'absence d'interactions ;
  - le changement de classe avec 2 INTI + INI, en ayant expliqué au patient l'importance majeure d'une observance optimale.
- **échec sous 2 INTI + INI :** en cas d'échec de 1re ou 2e ligne, le risque de résistance dépend de l'INI : élevé avec INI de1re génération (RAL, EVG), peu probable avec DTG surtout si INTI associés. On peut proposer de :
  - garder l'INI, en recourant à DTG 50 mg QD en l'absence de résistance aux INI, ou DTG 50 mg × 2/jour en cas de mutations de résistance INI n'affectant pas totalement DTG, ou DTG boosté par ATV (200 ou 300 mg/jour) pour obtenir des concentrations de DTG équivalentes à DTG 50 mg × 2/jour ;
  - changer de stratégie pour IP ou INNTI si cette classe n'a jamais été utilisée, en s'assurant de la sensibilité du TDF/TAF ;
  - maintenir ou recycler les INTI avec 3TC ou FTC, qui gardent une activité résiduelle liée à l'altération de la fitness virale ; le maintien du TDF se justifie par une robustesse plus élevée et/ou une co-infection VHB qu'il convient de vérifier.
- **multi-échec avec multi-résistance :** ce contexte, devenu heureusement plus rare, est celui d'une antériorité thérapeutique importante (plus de 5 lignes thérapeutiques, utilisation des 4 classes thérapeutiques majeures) avec une multi-résistance virale, définie par la présence de mutations dans toutes les classes thérapeutiques [12]. Le choix de la thérapeutique doit tenir compte du niveau de la CV et des molécules sensibles disponibles dans le pays du patient. Le recours à des molécules nouvelles ayant une efficacité démontrée en présence de résistance ou de molécules appartenant à une classe thérapeutique nouvelle est un élément clé du succès de la réponse thérapeutique :
  - inhibiteur d'entrée (enfuvirtide, Fuzeon®), certes injectable mais utile dans ce contexte ;
  - inhibiteur du CCR5 (maraviroc, Celsentri®) si la souche virale est R5 tropique ;
  - doravirine (Pifeltro®) nouvel INNTI efficace *in vitro* sur des souches résistantes aux INNTI *in vitro,* mais encore peu évalué dans ce contexte ;
  - fostemsavir, inhibiteur d'attachement (cf. *chapitre « Molécules antirétrovirales en développement »*) ;
  - ibalizumab (Trogarzo®) (cf. *chapitre « Molécules antirétrovirales en développement »*).

Dans les situations difficiles, avec CD4 effondrés et/ou progression de la maladie, un traitement de « sauvetage » par foscarnet (5 g × 2/jour en IV) permet d'obtenir habituellement une réduction de la CV de l'ordre de 1-1,5 $\log_{10}$. Son administration IV et sa toxicité à moyen terme rendent difficile son utilisation prolongée. Celle-ci doit être relayée par une combinaison orale active afin d'obtenir au mieux l'indétectabilité ou, tout au moins, contenir la réplication virale à un niveau suffisamment modéré pour qu'elle n'explose pas trop.

Gérer une situation d'échec dans les pays avec contraintes de ressources technologiques

La gestion d'une situation d'échec est généralement plus difficile au Sud : accès plus difficile à la CV, avec des délais de réalisation des examens fluctuant selon la disponibilité des appareils, des réactifs, des ressources humaines, et une faible accessibilité au génotype de résistance. Pourtant, les enjeux sont les mêmes : obtenir le statut d'indétectabilité qui garantit la qualité de vie, la non-transmission et limite l'émergence de résistance. Moins on a de molécules disponibles, plus elles sont précieuses et doivent être préservées. Seule la CV accessible et disponible rapidement assure une telle sécurité.
Les étapes de la démarche sont celles évoquées ci-dessus avec quelques particularités :

- **rechercher certaines comorbidités** ou des effets secondaires passées inaperçus, comme les troubles psychiatriques, cognitifs, l'alcoolisme, susceptibles d'influencer l'observance au traitement. Les molécules ARV utilisées dans la vie réelle en Afrique ne suivent pas toujours l'idéal des recommandations où sont promus des médicaments mieux tolérés. Les effets secondaires mal acceptés par les patients, susceptibles de révéler leur statut, sont souvent responsables des arrêts de traitement (syndrome de lipodystrophie, ictère, troubles neurosensoriels, troubles digestifs) ;
- **monitorer la CV** et confirmer l'échec virologique : la fréquence de réalisation de la CV telle que recommandée dans les pays à ressources limitées reste sous-optimale. Celle-ci est réalisée à 6 mois de traitement, puis à 12 mois et une fois par an. Selon les recommandations de l'OMS, en présence d'un échec virologique, un contrôle de la CV est proposé après 3 mois de renforcement de l'observance.

Pourtant, le monitorage régulier de la CV constitue le meilleur moyen de prévention des résistances.
La fréquence de la CV devrait être ajustée selon le type de stratégie reçue par le patient. Une stratégie avec INI est plus robuste virologiquement qu'un INNTI, comme démontré dans l'étude NAMSAL comparant une stratégie d'initiation comportant DTG 50 mg *vs* EFV 400 mg combinés à TDF/3TC, où aucune résistance n'est retrouvée dans les 3 échecs avec CV < 1 000 copies/ml du bras DTG *vs* 6 résistances primaires et 13 secondaires sous TDF/3TC/EFV [11].
La mesure de la CV est encore considérée comme trop souvent accessoire dans le suivi. Une exigence des soignants vis-à-vis des biologistes, une information en temps réel du biologiste au clinicien et enfin une éducation du patient à l'intérêt du monitoring du traitement par la CV sont indispensables. **Tout rebond de CV après indétectabilité ou toute persistance d'une réplication de la CV doit être signalé et discuté en staff pour prise en charge de l'échec.**
En pratique, lorsque la stratégie d'un patient comportant un INNTI est fragilisée par une résistance primaire élevée et une barrière génétique faible, il est indispensable

d'avoir au moins une CV tous les 6 mois et de réduire le temps de réalisation de CV de contrôle à 1 mois après la première CV détectable ;

- **décision à prendre sur la deuxième CV selon les recommandations en vigueur :** lorsque la deuxième CV réalisée après renforcement de l'observance reste > 400 copies pour des patients sous 1re ligne de traitement ARV comportant un INNTI, il est préférable de changer le traitement en introduisant un INI ;
- **réalisation des tests génotypiques :** l'accès à des tests de résistance doit être développé. Il est important qu'existent dans les pays d'Afrique subsaharienne des centres capables de réaliser en routine un génotype de résistance, indispensable après la 2e ligne thérapeutique pour évaluer les molécules recyclables. La réalisation du génotype de résistance sur buvard permet de s'affranchir de la distance dans le pays. De même, la réalisation d'un dosage d'ARV sur buvard permet d'authentifier une observance défaillante et de ne pas obligatoirement modifier l'intégralité du traitement. Enfin, un staff multidisciplinaire clinico-virologique, courant au Nord, doit être utilisé plus systématiquement au Sud.

L'utilisation des protocoles recommandés par l'OMS en 1re et 2e ligne permet effectivement de se passer du test génotypique de résistance, dans la mesure où on introduit une classe nouvelle (inhibiteurs d'intégrase). L'échec de 2e ligne justifie de ne plus proposer de traitements en « aveugle » sur la résistance.

Conclusion

L'échec thérapeutique doit être prévenu à chaque étape du suivi thérapeutique pour empêcher l'émergence de la résistance et la poursuite de la transmission. Il n'y a pas de prévention possible de l'échec sans accès large à la CV, indispensable outil du traitement. La mesure des concentrations plasmatiques des ARV à l'échec est un outil précieux dont l'usage devrait être développé plus largement.
Les conséquences de l'échec sont nombreuses : échec clinique, échec de la prévention de la transmission, échec avec diffusion de la résistance, échec au plan économique avec un traitement qui coûte et ne fonctionne pas. L'éducation des soignants et des patients, la nécessaire implication des pouvoirs publics pour garantir l'accès aux outils du succès – médicaments efficaces et charge virale – devraient permettre d'atteindre les objectifs parfaitement réalistes de 90 % des patients traités en succès virologique.

Liens d'intérêt
C. Katlama a reçu des subventions de recherche de MSD, ViiV, Janssen et participé à des réunions scientifiques de ViiV, MSD, Gilead. C. Kouanfack et A. Maiga ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Policy brief. July 2019. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/

[2] Marcelin AG, Jarrousse B, Derache A, *et al.* HIV drug resistance after the use of generic fixed-dose combination stavudine/lamivudine/nevirapine as standard first-line regimen. *AIDS* 2007;21:2341-3.

[3] Fofana DB, Soulié C, Baldé A, *et al*. High level of HIV-1 resistance in patients failing long-term first-line antiretroviral therapy in Mali. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2531-5.

[4] Maiga AI, Fofana DB, Cisse M, *et al.* Characterization of HIV-1 antiretroviral drug resistance after second-line treatment failure in Mali, a limited-resources setting. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2943-8.

[5] Moh R, Benalycherif A, Gabillard D, *et al.* 48 weeks efficacy of a third line based on darunavir plus raltegravir regimen in HIV-infected adults who failed second line protease inhibitor based regimen in Sub-Saharan Africa, ANRS 12269 THILAO study. MOAB0104 Oral Abstract; IAS2017.

[6] Chimbetete C, Katzenstein D, Shamu T, *et al.* HIV-1 Drug resistance and third-line therapy outcomes in patients failing second-line therapy in Zimbabwe. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy005.

[7] Sylla M, Tall CT, Blanche S. HIV infection in children as an example of chronic disease management in French-speaking Africa. *Arch Pediatr* 2018;25:73-4.

[8] Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, *et al.* Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): A multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV* 2017;4:384-92.

[9] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet] http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/ AdultandAdolescentGL.pdf

[10] Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, *et al.* Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): An open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:253-64.

[11] Cournil A, Kouanfack C, Eymard-Duvernay S, *et al.* Dolutegravir – versus an efavirenz – 400 mg based regimen for the initial treatment of HIV-infected patients in Cameroon: 48-week efficacy results of the NAMSAL ANRS 12313 trial. Abstract. Conference HIV Drug Therapy Glasgow, 2018.

[12] Reece R, Delong A, Matthew D, *et al.* Accumulated pre-switch resistance to more recently introduced one-pill-once-a-day antiretroviral regimens impacts HIV-1 virologic outcome. *J Clin Virol* 2018;105:11-7.

[13] Paton NI, Kityo C, Hoppe A, *et al.* Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014;371:234-47.

[14] Kabore FN, Eymard-Duvernay S, Zoungrana J, *et al.* TDF and quantitative ultrasound bone quality in African patients on second line ART, ANRS 12169 2LADY sub-study. *PLoS One* 2017;12:e0186686.

[15] La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, *et al.* Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet HIV* 2016;3:247-58.

Stratégies d'allègement thérapeutique

Pierre De Truchis, Christine Katlama

Introduction

Si les trithérapies constituent encore la pierre angulaire de la thérapeutique antirétrovirale (ARV) dans les recommandations, plusieurs stratégies dites d'allègement ont fait la preuve de leur efficacité et commencent à entrer dans la pratique. Une stratégie dite allégée se définit par rapport à la norme, qui est jusqu'à présent une trithérapie composée de trois molécules administrées à un dosage fixe et tous les jours. Ainsi, les stratégies d'allègement pourront consister en moins de molécules (bi- ou monothérapies), des dosages moins élevés ou une fréquence de prise moindre [1]. Plusieurs éléments ont conduit à cette évolution thérapeutique :

- le traitement universel pour tous les patients, indépendamment de la charge virale (CV) ou du niveau d'immunité apprécié, qui conduit à traiter plus tôt, avec des CV plus faibles et des CD4 plus élevés ;
- des molécules actuelles plus efficaces et plus robustes ;
- la nécessité d'un traitement ARV à vie ;
- la prise de conscience qu'aucune molécule n'est exempte d'effets secondaires à long terme, même si la tolérance des médicaments recommandés et disponibles dans le monde s'est considérablement améliorée.

Ainsi, la tendance actuelle est davantage à l'individualisation du traitement, comme ce qui se pratique en face d'une pathologie chronique. Le dogme de la trithérapie devrait s'effacer devant celui d'une stratégie de contrôle de la réplication, quelles qu'en soient les modalités, pourvu que ce contrôle soit durable.

Abréviations des antirétroviraux

INTI : Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse
3TC : lamivudine – ABC : abacavir – d4T : stavudine – ddC : zalcitabine – ddI : didanosine – FTC : emtricitabine – TAF : ténofovir alafénamide – TDF : ténofovir disoproxil fumarate – ZDV (ou AZT) : zidovudine

INNTI : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
DOR : doravirine – EFV : éfavirenz – ETR : étravirine – NVP : névirapine – RPV : rilpivirine

IP : Inhibiteurs de la protéase
ATV : atazanavir – COBI ou c : cobicistat – DRV : darunavir – LPV : lopinavir – RTV ou r : ritonavir

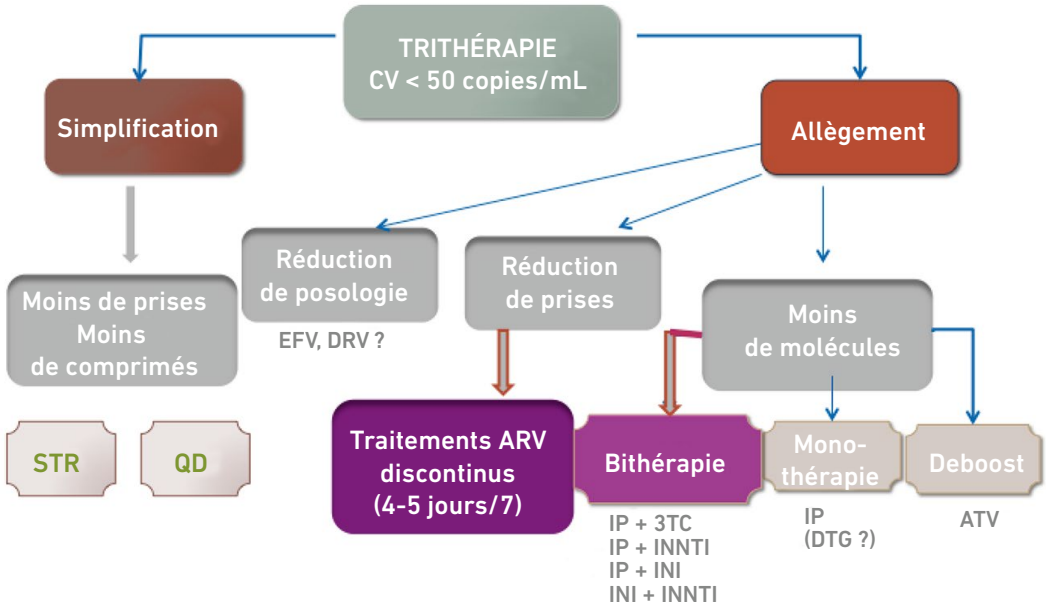
INI : Inhibiteurs d'intégrase
BIC : bictégravir – CAB : cabotégravir – DTG : dolutégravir – EVG : elvitégravir – RAL : raltégravir

Inhibiteur du CCR5
MVC : maraviroc

Les différentes stratégies d'allègement (*figure 1*)

L'allègement se définit par une diminution de l'exposition de l'organisme aux ARV. Il ne doit pas être confondu avec une simplification du traitement, qui va comporter moins de comprimés ou moins de prises, comme par exemple avec une combinaison ARV en prise unique.

Figure 1 Différentes stratégies d'allègement du traitement ARV chez des patients avec charge virale indétectable (stratégies de switch)



Réduction de posologie

Une réduction de posologie des combinaisons ARV, afin de trouver la posologie minimale permettant une efficacité maintenue et une réduction de toxicité, a déjà été proposée dès les années 1990 pour les premières molécules disponibles, par exemple l'AZT, dont la posologie initiale à 1 200 mg était particulièrement toxique. Concernant les thérapeutiques actuelles, des essais de réduction de posologie ont été menés avec des molécules à index thérapeutique élevé et longue demi-vie plasmatique ou intracellulaire, comme EFV ou les IP. Seules les réductions posologiques d'EFV (et aussi anciennement D4T) ont été validées par l'Organisation mondiale de la santé.

Dans l'essai international ENCORE-1 [2], 636 participants naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir un traitement par TDF et FTC associés à EFV 400 mg/j ou 600 mg/j pendant 96 semaines. À S96, le succès thérapeutique défini par une CV inférieure à 200 copies/ml était obtenu chez 90 % et 90,6 % des patients recevant, respectivement, 400 et 600 mg d'EFV, permettant de conclure à une non-infériorité de la posologie réduite d'EFV, avec une fréquence plus faible d'effets secondaires liés au traitement.

La réduction de posologie du DRV à 400 mg boosté par RTV 100 mg a été étudiée dans l'étude prospective ouverte Darulight ANRS [3], chez 100 patients sous trithérapie efficace avec deux INTI et DRV 800 mg associé au RTV 100 mg en prise unique quotidienne. À S48, la CV restait indétectable chez 91,6 % des patients analysés (87/95).

On peut rapprocher cette stratégie de réduction posologique de la diminution de l'exposition à ATV obtenue par la suppression du boost par RTV, avec passage à ATV 400 mg/j au lieu de 300 mg + RTV 100 mg. Plusieurs études ont confirmé les résultats satisfaisants de ce traitement « déboosté » chez des patients avec CV contrôlée.

Allègement avec traitements intermittents en cycles courts

Le concept de traitement de maintenance intermittent en cycles courts a été proposé dès 2001, avec l'évaluation d'un cycle de traitement 7 jours *on* – 7 jours *off*, schéma abandonné après l'étude de Reynolds [4]. L'idée a été reprise avec un schéma de traitement intermittent chez des patients en succès selon un cycle 5 jours *on* – 2 jours *off*. L'étude FOTO a randomisé 53 patients sous deux INTI + EFV, avec 100 % de succès à S24 et 90 % de succès en ouvert à S48 [5] ; une étude randomisée conduite en Ouganda a permis de démontrer la non-infériorité de la trithérapie de maintenance 5 jours/7 par rapport au traitement continu 7 jours/7 chez 146 patients ; enfin, l'étude multicentrique BREATHER [6] a confirmé ces résultats chez 199 adolescents et jeunes adultes sous trithérapie avec EFV, avec 6 échecs/99 à un an dans le bras 5 jours/7 et 7 échecs/100 dans le bras 7 jours/7 ; le succès du traitement de maintenance 5 jours/7 a été maintenu jusqu'à 144 semaines.

Enfin, la stratégie intermittente 4 jours/7 a été évaluée dans l'étude ANRS162-4D [7] : 100 patients ayant une CV contrôlée depuis plus d'un an (médiane : 4 ans), sous trithérapie avec IP (29 %) ou avec INNTI (71 %), sans antécédent de résistance aux ARV en cours, ont poursuivi la même trithérapie pendant 48 semaines. Le succès de la stratégie a été estimé à 96 % : 1 patient en succès a interrompu de lui-même la stratégie intermittente, 3 patients sous combinaison comprenant LPV, EFV ou ATV ont présenté un échec virologique (CV à 271, 124 et 969 copies/ml, respectivement, avec des concentrations plasmatiques basses chez 2 patients sur 3, faisant évoquer chez ces derniers une observance thérapeutique insuffisante). Dans cette étude, il n'a pas été observé d'augmentation du réservoir VIH mesuré par le dosage quantitatif de l'ADN proviral total (médiane 2,4 log/10^6 PBMC à J0 et S48), et les marqueurs plasmatiques d'inflammation étaient stables (CRPus, IL6, IP10, MIG1) ou significativement diminués (CD14s) à S48. L'indice de satisfaction des patients vis-à-vis de cet allègement était très élevé.

L'essai randomisé ANRS170 QUATUOR [8] a comparé deux groupes de patients : 318 patients traités 4 jours/7 avec leur trithérapie efficace comprenant un INNTI (46,5 %), un INI (47,8 %) ou un IP (5,7 %), et 318 patients continuant 7 jours/7 jusqu'à S48 puis réduisant à leur tour à 4 jours/7 jusqu'à S96. Les résultats à S48 confirment la non-infériorité de la stratégie 4 jours/7 *vs* traitement continu, avec un succès thérapeutique maintenu chez 95,6 % et 97,2 % des patients respectivement, sans différence en fonction du 3e agent. Les échecs virologiques étaient rares, moins de 2 % (1,9 % et 1,3 % respectivement), avec 6/318 échecs dans le bras 4 jours/7, 3 sous RPV, 2 sous EVG, 1 sous RAL. Il n'y avait pas d'alerte concernant la tolérance.

Proche de cette stratégie, un essai randomisé de switch par TDF/FTC/EFV pris 3 fois par semaine a été réalisé chez 61 patients espagnols, avec maintien d'une CV indétectable chez tous les patients à 24 semaines [9].

L'ensemble de ces études permet de mieux appréhender les conditions du succès de la stratégie intermittente avec traitement pris 4 ou 5 jours consécutifs par semaine : trithérapie d'induction efficace, avec CV indétectable depuis au moins un an, sans blips récurrents, sans antécédent d'échec virologique sous la combinaison ARV en cours ni présence de mutations de résistance, adhésion du patient au schéma intermittent

proposé avec volonté de sa part de bénéficier du week-end de « vacances thérapeutiques ». Les avantages attendus d'un allègement avec traitement intermittent à cycles hebdomadaires sont : (1) la diminution de l'exposition médicamenteuse cumulée, sans modification de la combinaison ARV en cours (efficace et bien tolérée), ce qui réduit le risque d'effets secondaires lors de l'initiation de la stratégie allégée ; (2) la diminution attendue de la toxicité médicamenteuse à long terme ; (3) une possible amélioration de l'adhésion au traitement et de la qualité de vie ; ainsi que (4) la diminution du coût médicamenteux (– 42 % pour un traitement 4 jours/7). La stratégie de traitement intermittent 4 jours/7 remet en question le seuil d'adhésion au traitement jugé jusqu'ici nécessaire pour maintenir le contrôle virologique.

Réduction de molécules

Monothérapie antirétrovirale

Des essais de monothérapie par IP boosté par RTV ont été proposés dès 2005 chez des patients avec réplication virale contrôlée sous trithérapie, avec LPV/r (essais OK04, Kalesolo, MOST, DREAM), puis ATV/r (essai MODAT, aux résultats décevants), enfin monothérapie avec DRV/r (essais MONET, MONOÏ, MONARCH, PROTEA). Tous ont montré un taux de rebond plus important en monothérapie (de l'ordre de 5 %) par rapport au maintien en trithérapie, mais sans émergence de résistance en cas de rebond viral [10].
Le risque de réplication « compartimentalisée » dans le système nerveux central sous monothérapie d'IP a été essentiellement rapporté chez des patients avec un nadir CD4 bas. Enfin, un essai de monothérapie par LPV/r en induction chez des patients naïfs de traitement a conclu à une moins bonne efficacité de la monothérapie, ce qui est également retrouvé dans l'étude MOBIDIP conduite en Afrique en 2e ligne de traitement [11]. Ainsi, la monothérapie d'IP n'a pas été retenue dans les recommandations nationales françaises.
Du fait de son efficacité et de sa barrière génétique élevée, des études de traitement de maintenance par monothérapie de DTG ont été récemment conduites : elles sont également associées à un risque d'échec virologique voisin de 5 à 10 %, mais surtout d'acquisition de mutations de résistance en cas d'échec [12]. La monothérapie de DTG a cependant été utilisée avec succès en maintenance chez 100 patients ayant été traités précocement après une primo-infection et ayant une CV contrôlée au moins un an sous trithérapie [13].

Bithérapies d'antirétroviraux

Les bithérapies comptent parmi les plus anciennes des stratégies utilisées, puisqu'elles ont débuté avec les bithérapies d'INTI. Les plus évaluées combinent en initiation de traitement (patients naïfs), ou en maintenance chez des patients virologiquement contrôlés au moment du switch : IP + INI, IP/3TC, INI + INNTI ou DTG + 3TC pour les plus étudiées.

Bithérapies en initiation de traitement antirétroviral

Stratégie IP/INNTI (LPV/r/EFV)

L'étude ACTG-5142 [14] a été la première large étude randomisée à évaluer une bithérapie d'épargne d'INTI chez 757 patients naïfs de traitement ARV randomisés pour rece-

voir soit EFV + LPV/r soit une trithérapie comportant 2 INTI + EFV ou 2 INTI + LPV. À 96 semaines, le taux d'indétectabilité de la CV était de 89 % sous 2 INTI + EFV, 77 % sous 2 INTI + LPV/r et de 83 % dans le bras EFV/LPV. La proportion de résistances était plus importante à l'échec dans le bras bithérapie.

Stratégies IP boosté/3TC

L'étude GARDEL [15] a relancé la réflexion sur des stratégies comportant un IP plus 3TC en initiation de traitement ARV. Cette étude a démontré la non-infériorité à 48 semaines de la bithérapie associant LPVr/3TC vs 2INTI + LPVr chez 207 patients naïfs de traitement : le taux de suppression virologique est de 88,3 % chez les patients recevant la bithérapie LPV/3TC et de 83,7 % avec la trithérapie. La tolérance s'est avérée meilleure dans le bras bithérapie. Cette étude a permis de démontrer qu'une stratégie en bithérapie est capable d'induire la viro-suppression aussi bien qu'une trithérapie.
L'étude ANDES, avec la même philosophie, a comparé chez 150 patients la bithérapie DRV/3TC à la trithérapie TDF/3TC/DRV/r et aboutit à des conclusions similaires, avec des taux de succès de 93 % et 94 % respectivement.
Une stratégie IP boosté/3TC est donc possible en initiation de traitement [16].

Stratégies IP/INI

L'avènement des INI, avec leur puissance antivirale et leur bon profil de tolérance, a conduit à investiguer des stratégies de bithérapies (2-DR) en association avec IP. L'étude PROGRESS a permis de démontrer la non-infériorité d'une stratégie comportant LPV/r + RAL (n = 101) ou LPV/r + TDF/FTC (n = 105), avec des taux de succès virologique à S48 de, respectivement, 83,2 % et 84,8 %. En revanche, l'étude SPARTAN n'a pas permis de valider l'efficacité et la robustesse de la bithérapie ATV/RAL, tant en termes d'efficacité que de tolérance.
L'étude européenne NEAT-01 [17] a comparé chez 805 patients la bithérapie RAL/DRV à la trithérapie standard par TDF/FTC/DRV/r. La suppression virologique est obtenue chez 89 % et 93 % des patients, respectivement. Le taux d'échec à S48 était de 15 % dans le bras 2-DR et de 19 % dans le bras trithérapie, permettant d'affirmer la non-infériorité de la bithérapie. Cependant, à un stade avancé de la maladie avec des CD4 < 200/mm^3 ou une CV > 100 000 copies/mL, la bithérapie RAL/DRV/r n'est pas aussi performante que la trithérapie. En outre, la proportion de patients en bithérapie RAL/DRV/r ayant développé une résistance était plus importante en cas d'échec.
Au total, ces stratégies n'ont pas fait la preuve d'une efficacité assez grande pour être recommandées en première intention. Elles sont cependant possibles avec des restrictions sur le niveau initial de CV.

INI + 3TC

L'étape suivante a été assez naturellement de remplacer l'IP, puissante et dotée d'une barrière génétique à la résistance élevée mais pas toujours bien tolérée, par le DTG, INI de 2^e génération associant puissance et barrière génétique à la résistance élevée. L'étude pilote PADDLE a été la première à démontrer qu'une bithérapie DTG/3TC pouvait contrôler la réplication très rapidement en initiation de traitement. Les deux études randomisées GEMINI 1 et 2 [18] ont confirmé ces résultats en démontrant la non-infériorité de la bithérapie DTG/3TC chez 716 patients par rapport à une trithérapie TDF/FTC/DTG chez 717 patients. La CV VIH initiale des patients était en médiane de

4,4 log, avec des CD4 à 460/mm^3. Après 48 semaines de traitement, le taux de succès virologique était de 91 % dans le bras bithérapie et de 93 % dans le bras trithérapie. De façon bien connue maintenant avec les stratégies comportant un INI, le délai d'obtention de l'indétectabilité de la CV est court (70 % des patients sont contrôlés à 4 semaines et 90 % à 8 semaines) et il est le même pour DTG/3TC et TDF/FTC/DTG. Parmi les 10 patients en échec virologique à 48 semaines (6 dans le bras bithérapie et 4 dans le bras trithérapie), aucune mutation de résistance n'a été détectée ni dans l'intégrase ni dans la transcriptase inverse. La tolérance s'est révélée meilleure, avec moins d'effets secondaires notés pour la bithérapie DTG/3TC et avec un taux d'arrêt de la stratégie pour effets secondaires très faible dans les deux groupes (1 % dans chacun). Un bénéfice en termes de tolérance rénale (clairance de la créatinine) et sur les marqueurs de résorption osseuse est noté dans le bras DTG/3TC, dépourvu de TDF. Les résultats à 96 semaines présentés à la 10^e conférence de l'IAS en juillet 2019 ont confirmé l'efficacité de cette stratégie novatrice.

Toutes les bithérapies ne se valent pas

D'autres stratégies de bithérapie, telles que IP plus MVC, se sont révélées insuffisantes, démontrant qu'il ne suffit pas d'additionner deux ARV pour obtenir la suppression virale. Ainsi, la bithérapie DRVboosté/MVC, évaluée dans l'étude MODERN chez 396 patients, s'est révélée moins efficace que la trithérapie standard TDF/FTC/DRV/r, avec des taux de succès virologique de 77,3 % et 86,8 %, respectivement. En outre, l'utilisation du MVC requiert la détermination du tropisme viral, ce qui constitue un inconvénient majeur.
Il est intéressant de constater que dans tous les essais thérapeutiques évaluant les stratégies de simplification, toutes celles dont la combinaison comportait un inhibiteur de la transcriptase inverse (INTI ou INNTI), en particulier la 3TC, ont été efficaces.

CAB/RPV

Après les essais LATTE, l'essai FLAIR [19] a évalué la bithérapie CAB/RPV en injections mensuelles après une phase de 4 semaines de trithérapie orale par ABC/3TC /DTG suivie de 4 semaines de CAB/RPV oral, *vs* la trithérapie par ABC/3TC /DTG (283 patients dans chaque bras). À 48 semaines, le taux de succès virologique est de 93,6 % et 93,3 % dans chacun des groupes respectivement, permettant d'affirmer la non-infériorité de la bithérapie CAB/RPV. On note 3 échecs sur trois souches de sous-type non B (sous-type A1) avec émergence de résistance, résultat également retrouvé chez 3 patients en maintenance sous CAB/RPV dans l'étude ATLAS (voir *infra*). La tolérance est plutôt bonne : seuls sont notés des effets secondaires locaux jugés tolérables, ne conduisant pas à l'interruption du traitement.

Bithérapies en traitement de maintenance

On entend par cette terminologie les stratégies d'allègement par bithérapies évaluées en switch, c'est-à-dire chez des patients dont la virémie est contrôlée avec CV indétectable avant initiation de la bithérapie. Les principales stratégies évaluées et efficaces sont présentées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 Stratégies d'allègement : schémas thérapeutiques

Type d'allègement	Combinaison thérapeutique	Molécules antirétrovirales	Type	Essai	Succès à S48
Réduction de posologie	2INTI+INNTI/IP	2NRTI+EFV400 2NRTI+r/DRV400	induction maintenance	ENCORE-1 [2] DARULIGHT [3]	94,1 % 91,6 %
Bithérapie	INTI+IP	3TC+r/LPV " 3TC+r/ATV 3TC+r/DRV "	induction maintenance maintenance induction maintenance	GARDEL [15] OLE ATLAS-M [20]/SALT ANDES maintenance DUAL	88,3 % 87,8 % 89,5/74,4 % 93 % 88,9 %
	INTI+INI	3TC+DTG "	induction maintenance	GEMINI [18] LAMIDOL [23]/PADDLE	90 % 97 %/90 %
	IP+INI	r/IP+RAL	induction	NEAT 01 [17]	82,2 %
	INNTI+INI	EVR+RAL RPV+DTG RPV+CBG-LA "	maintenance maintenance maintenance induction	ETRAL [22] SWORD 1-2 [21] LATTE2/ATLAS [24] FLAIR [19]	99,4 % 95 % 94/92,5 % 93,6 %
Réduction/prise hebdomadaire	2INTI+INNTI trithérapie 2INTI+INNTI Trithérapies : 2INTI+IP/INNTI/INI	2INTI+EFV 2INTI+INNTI(IP) 2INTI+EFV 2INTI+INNTI/IP 2INTI+INNTI/IP/INI	maintenance maintenance maintenance maintenance maintenance	FOTO [5] UGANDA study [4] BREATHER [6] ANRS162-4D [7] ANRS170 QUATUOR [8]	90 % 87 % 94 % 96 % 95,6 %

Bithérapies de maintenance IP/3TC

Ce type de stratégie a l'avantage d'associer une molécule puissante et robuste virologiquement, l'IP, et 3TC, molécule bien tolérée, moins puissante mais avec un bénéfice viral maintenu même en cas de résistance.

- ATV/3TC : l'étude ATLaS-M [20], comparant la bithérapie ATV/r + 3TC *vs* le maintien d'une trithérapie avec 2 INTI + ATV/r chez 266 patients, montre un taux de suppression virologique maintenu à S48 dans 89,5 % des cas pour la bithérapie *vs* 79,7 % dans le bras trithérapie, en faveur d'une supériorité de la bithérapie. Le taux d'échec virologique est de 1,5 % dans le bras ATV/r + 3TC et de 4,5 % dans le bras trithérapie, sans émergence de résistance dans chacun des bras. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude SALT, avec des taux de succès pour la bithérapie ATV/r + 3TC de 84 %.
- LPV/3TC : cette association a été évaluée dans l'essai OLE chez 250 patients et montre également un taux de succès de 87,8 % dans le bras bithérapie *vs* 86,6 % dans le bras trithérapie.
- DRV/3TC : cette bithérapie, évaluée chez 250 patients dans l'essai comparatif DUAL, montre aussi un taux de succès virologique de 87,8 %, *vs* 86,6 % pour le bras trithérapie avec DRV/r, permettant d'affirmer la non-infériorité de la stratégie d'allègement. D'autres études observationnelles ont confirmé ces données.

Les bithérapies IP/3TC s'avèrent donc efficaces dans des stratégies de maintenance, et sont virologiquement robustes avec absence de résistance générée en cas de rebond virologique. Elles sont recommandées lorsque la prescription de TDF/TAF ou d'ABC n'est pas possible ou souhaitable et qu'un IP boosté est possible, en l'absence d'interaction médicamenteuse prévisible [16].

Bithérapies de maintenance INI + INNTI

Compte tenu de la toxicité au long cours des INTI, particulièrement chez les patients traités depuis de longues années, et de celle des IP accumulées au fil du temps, la bithérapie associant un INI et un INNTI a été évaluée dans plusieurs stratégies.

- DTG/RPV : les deux larges essais SWORD 1 et 2 [21] ont comparé la bithérapie DTG/RPV en maintenance chez 513 patients au maintien d'une trithérapie avec 2 INTI + IP, INNTI ou INI chez 511 patients. La non-infériorité de cette bithérapie a été démontrée, avec des taux de succès de 95 % dans les deux bras. Deux échecs virologiques ont été enregistrés dans chacun des bras, avec émergence de résistance INNTI dans un échec du bras bithérapie. Le succès et la solidité de cette stratégie testée chez des patients sans antériorité d'échec à la classe des INNTI ont conduit à la commercialisation de la bithérapie en un comprimé combiné (Juluca®).
- RAL/ETR : parce que les stratégies sans INTI et sans IP sont potentiellement intéressantes chez les sujets séniors qui cumulent de longues années de traitement ARV, des comorbidités multiples et leurs co-médications, l'étude ETRAL [22] a évalué dans un essai non comparatif la bithérapie RAL et ETR chez 160 patients (âge médian 52 ans) avec une antériorité thérapeutique de 17 ans d'ARV, le plus souvent exposés aux INNTI mais sans résistance à ETR. À 48 semaines, le taux de succès était de 99,4 % avec un seul échec, et de 98,7 % à S96. Le bénéfice lipidique était attesté, de même que l'amélioration de la fonction rénale. On note une prise de poids répartie sur tout le corps (+ 1 kg par an).
- DTG/3TC : plusieurs études ont évalué cette stratégie en relais de trithérapie. La principale interrogation concerne la sensibilité de 3TC, cette molécule ayant fait partie de la plupart des lignes thérapeutiques chez les patients prétraités. Dans l'étude pilote non comparative LAMIDOL [23] chez 104 patients, le switch pour DTG/3TC permet le maintien de la suppression virologique chez 97 % d'entre eux, démontrant une excellente efficacité de cette stratégie, retrouvée même en cas de résistance antérieure à 3TC (étude DOLAM). Cette bithérapie est en cours d'évaluation dans deux essais randomisés : (1) l'essai industriel TANGO mené chez 741 patients, comparant la poursuite d'une trithérapie comprenant du TAF à la bithérapie par DTG/3TC ; les résultats à S48 présentés à la conférence de l'IAS en juillet 2019 démontrent la grande efficacité de la bithérapie, avec succès virologique observé chez 93,2 % *vs* 93 % en trithérapie et échecs virologiques extrêmement rares (moins de 1 %), sans émergence de résistance au DTG ; (2) l'étude SIMPL'HIV, dont les résultats devraient être disponibles à l'automne 2019, a testé le DTG en combinaison avec FTC chez 186 patients dont les critères d'inclusion correspondaient au plus proche de la vie réelle, permettant par exemple l'inclusion de patients avec échec virologique antérieur, avec ou sans documentation d'une mutation M184V (https://clinicaltrials.gov, NCT 03160105). Une formulation combinant DTG et 3TC est en cours de commercialisation.
- CAB/RPV : les molécules à longue durée d'action, telles CAB et RPV en injections mensuelles ou tous les 2 mois, constituent un atout important de la panoplie de la

stratégie ARV. Dans un essai de phase II réalisé chez 181 patients, cette bithérapie permet le maintien de la suppression virale chez 76 % des patients [19]. L'essai ATLAS [24] a comparé, chez 616 patients contrôlés sous ARV, l'efficacité de l'allègement par bithérapie CAB/RPV selon les mêmes modalités (après 4 semaines de prise orale) *vs* le maintien de la trithérapie. À 48 semaines, le taux de rebond virologique est de 1,6 % dans le bras bithérapie *vs* 1,0 % dans le bras poursuite de trithérapie, avec, respectivement, 3 et 4 patients en échec virologique confirmé. Comme dans l'essai FLAIR [19], on note l'émergence de mutations de résistance (virus de sous-type A1 ou CRF02). Globalement, le taux de succès de ces stratégies est, respectivement, de 92,5 % et de 95,5 % ; la proportion de patients interrompant le traitement est faible (3 % dans le bras CAB/RPV et 2 % dans le bras trithérapie orale). Les effets secondaires, détaillés dans le chapitre « Inhibiteurs d'intégrase », consistent essentiellement en des effets locaux liés à l'injection *IM*. Ils n'empêchent pas les patients inclus d'apprécier le traitement injectable. Cette combinaison non encore commercialisée rendra probablement des services importants pour certains patients chez lesquels la prise de médicaments par voie orale quotidienne et volontaire est difficile. En revanche, actuellement, l'administration se fait après une phase de prise orale permettant de s'assurer de la bonne tolérance de la stratégie, avec possibilité de l'arrêter immédiatement en cas d'intolérance.

En résumé

- Les monothérapies ne font plus partie des recommandations internationales.
- Les bithérapies en traitement initial et en switch ont montré leur efficacité dans des essais cliniques, mais leur place dans la pratique en vie réelle doit encore être confirmée.

Allègement de traitements chez les patients en multithérapie

Certains patients, souvent traités de longue date, n'ont été contrôlés que par superposition de plusieurs lignes et classes thérapeutiques et reçoivent 4 molécules ou plus. Les molécules actuelles peuvent permettre de recomposer une thérapeutique allégée sans sacrifier l'indétectabilité, tout en réduisant le risque de toxicité et d'interactions potentielles. Dans l'étude ECOVIR, sur 82 patients contrôlés et recevant au moins 4 molécules ARV, un allègement a été possible dans 94 % des cas, vers une bithérapie pour 80 % d'entre eux sans modifier le score génotypique de sensibilité du traitement tout en maintenant l'indétectabilité [25].

Sécurité des stratégies d'allègement : données virologiques et pharmacologiques

Une des questions posées par les stratégies d'allègement concerne leur impact sur le réservoir viral et sur la production de virus dans les différents compartiments et réservoirs. La mesure de l'ADN-VIH total a ainsi été contrôlée inchangée dans les essais de traitement de maintenance en bithérapie [20,21], de même que dans les essais de monothérapie MONET, MONOI, MONODO (y compris dans les compartiments LCR et sperme dans l'étude MONODO), et dans les essais de traitement intermittent en cycles courts [6,7,26]. Ces mêmes essais ont confirmé l'absence d'activation inflammatoire (dosage des cytokines pro-inflammatoires plasmatiques) sous traitement réduit de maintenance en traitement intermittent ainsi qu'en bithérapie.

Si les traitements allégés de maintenance ne sont pas associés à un risque d'augmentation du réservoir viral cellulaire, les études manquent encore pour affirmer l'absence de réplication dans les compartiments d'organes (système nerveux central, compartiment génital, etc.)

Les traitements allégés, en bithérapie comme en cycles intermittents, ont été proposés chez des patients sans résistance connue aux molécules ARV étudiées; il n'y a donc pas d'efficacité attendue de ces stratégies chez les patients ayant des antécédents de sélection de mutations de résistance. Cependant, dans l'essai MOBIDIP évaluant les traitements de 2e ligne au Sud [11], l'efficacité de la combinaison 3TC et IP boosté apparaissait satisfaisante et supérieure à la monothérapie d'IP, même si plus de 94 % des patients avaient des antécédents de mutation de résistance à 3TC. Dans une étude rétrospective italienne, l'efficacité des bithérapies comprenant 3TC ne paraît pas diminuée en cas d'antécédents de résistance à cette molécule, sauf si le contrôle de la réplication virale n'était que récent. Enfin, la présence de mutations de résistance minoritaires à 3TC ne semble pas liée à un risque d'échec en bithérapie avec 3TC et DTG dans une étude pilote [27]. Les conséquences de la présence de mutations en position 184 sur la transcriptase inverse restent donc à définir, et pourraient ne pas obérer totalement la possibilité de mise en place d'une stratégie d'allègement avec une combinaison comprenant 3TC.

D'un point de vue pharmacologique, l'efficacité des stratégies d'allègement reste habituellement liée à l'utilisation d'une concentration suffisante des ARV, avec des dosages plasmatiques restant supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices pour la molécule concernée, et donc un quotient inhibiteur satisfaisant. Dans les stratégies avec cycles courts hebdomadaires, les résultats de dosage plasmatique sont fonction des propriétés pharmacologiques de chaque classe et de la demi-vie plasmatique des molécules considérées ; les taux plasmatiques résiduels des INNTI, à demi-vie longue, restent détectables jusqu'à la fin de période *off*, cependant parfois inférieurs aux seuils de concentration considérées comme cliniquement efficaces, tandis que les concentrations plasmatiques résiduelles des IP sont alors quasi-nulles en fin de période *off* [7,28]. L'efficacité des stratégies intermittentes à cycles courts pourrait donc n'être pas seulement liée à la demi-vie plasmatique des molécules, mais également à la latence à la reprise de la réplication virale et à la persistance intracellulaire des molécules considérées.

Traitements allégés : pour quels patients ?

« Traitement allégé » n'est pas un terme générique comme l'est la « trithérapie ». Toutes les stratégies allégées ne se valent pas, et toutes les situations cliniques, qu'elles concernent des patients naïfs ou contrôlés virologiquement, ne sont vraisemblablement pas identiques. Les essais publiés sélectionnent les patients les moins à risque d'échec, en s'affranchissant notamment du risque de résistance. Pour autant, les études observationnelles en « vie réelle » montrent que de nombreux patients pourraient bénéficier d'allègement thérapeutique.

Chez les patients naïfs de traitement ARV, il est raisonnable en 2019/2020 de ne pas proposer de bithérapie aux plus sévères, combinant CD4 bas et CV élevée ; l'allègement pourra intervenir une fois restaurée l'immunité et le virus contrôlé.

Face à un patient virologiquement contrôlé depuis au moins un an, avec un nombre de CD4 que l'on pourrait définir au-dessus de 200/mm^3, qui a encore devant lui plusieurs décennies de traitement, le thérapeute doit se demander s'il ne pourrait bénéficier d'un traitement allégé. Après une analyse des différentes options prenant en compte l'historique thérapeutique, la discussion avec le patient permet de convenir de l'option préférée, qu'il s'agisse d'une trithérapie intermittente ou d'une bithérapie. Tout changement de traitement doit conduire à un contrôle de la CV entre 4 et 6 semaines, puis éventuellement à 3 mois pour reprendre ensuite la surveillance virologique habituelle tous les 6 mois.

Conclusion

Si la norme historique au cours des trois dernières décennies a été la trithérapie pour tous composée de deux INTI et d'un 3^e agent qui a été, tour à tour, INNTI, IP et INI, la décennie en cours devrait voir davantage l'individualisation du traitement et son adaptation en fonction de l'infection VIH, de son stade, du profil du patient et de ses préférences, tout en respectant absolument l'indispensable contrôle maximal de la réplication virale. L'ère « écologique » de la thérapeutique ARV a comme principe une exposition minimale aux molécules chimiques. La réduction des coûts de traitement avec certaines stratégies allégées en constitue un bénéfice secondaire.

Les nouvelles générations de molécules combinant puissance antirétrovirale et action de longue durée devraient jouer un rôle majeur dans la thérapeutique de cette infection chronique, pour laquelle le contrôle viral pendant des décennies reste le grand défi.

Liens d'intérêt

P. De Truchis a reçu des subventions de recherche par ViiV Healthcare, participé à des réunions scientifiques et des congrès grâce au soutien de Gilead, Janssen, MSD, ViiV Healthcare.

C. Katlama a reçu des subventions de recherche de MSD, ViiV, Janssen et participé à des réunions scientifiques grâce au soutien de ViiV, MSD, Gilead.

Références

[1] Katlama C, Ghosn J, Murphy RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: Less can be more. *AIDS* 2017;31:1065-71.

[2] ENCORE1 Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, *et al*. 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.

[3] Molina JM, Gallien S, Chaix ML, *et al.* ANRS 165 Darulight Study Group. Low-dose ritonavir-boosted darunavir in virologically suppressed HIV-1-infected adults: An open-label trial (ANRS 165 Darulight). *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2129-36.

[4] Reynolds SJ, Kityo C, Hallahan CW, *et al*. A randomized, controlled, trial of short cycle intermittent compared to continuous antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection in Uganda. *PLoS One* 2010;5:e10307.

[5] Cohen CJ, Colson AE, Sheble-Hall AG, *et al*. Pilot study of a novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy: 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. *HIV Clin Trials* 2007;8:19-23.

[6] The Breather (PENTA 16) trial group. Week-ends off breaks in efavirenz based antiretroviral therapy in HIV infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): Randomised, open label, non-inferiority, phase II/III trial. *Lancet HIV* 2016;3:e421-30.

[7] De Truchis P, Assoumou L, Landman R, *et al.* Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1 infected adults: The ANRS 162-4D trial. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:738-47.

[8] Landman R, de Truchis P, Assoumou L, *et al*. ANRS 170 QUATUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: An open randomized parallel non-inferiority phase III trial. 10th IAS Conference on HIV Science, Mexico City, 21-24 July 2019, WEAB0406LB. [Internet] http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4817

[9] Rojas J, Blanco JL, Sanchez-Palomino S, *et al.* A maintenance 3-day-per-week schedule with the single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate is effective and decreases sub-clinical toxicity. *AIDS* 2018;32:1633-41.

[10] Arribas JR, Girard PM, Paton N, *et al*. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs triple therapy: Meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med* 2016;17:358-67.

[11] Ciaffi L, Koulla-ShiroS, Sawadogo AB, *et al.* Boosted protease inhibitor monotherapy *vs* boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second line maintenance treatment for HIV-1 infected patients in sub-saharan Africa (ANRS 12286-MOBIDIP). *Lancet HIV* 2017;4:e384-92.

[12] Wijting I, Rokx C, Boucher C, *et al*. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): A phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2017;12:e547-e554.

[13] Braun DL, Turk T, Tschumi F, *et al.* Non-inferiority of simplified dolutegravir monotherapy compared to continued combination antiretroviral therapy that was initiated during primary HIV infection: A randomized, controlled, multi-site, open label, non-inferiority trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1489-97.

[14] Riddler S, Haubrich R, Di Rienzo AG, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.

[15] Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, *et al*. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine *versus* triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, noninferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-80.

[16] U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. [Internet] https://aidsinfo.nih.gov/guidelines

[17] Raffi F, Babiker AG, Richert L, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir–emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised noninferiority trial. *Lancet* 2014;384:1942-51.

[18] Cahn P, Madero JS, Arribas JR, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): Week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393:143-55.

[19] Orkin C, Arasteh K, Górgolas-Hernández-Mora M, *et al.* Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week 48 results. CROI 2019, Abstract 140LB. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-hiv-maintenance-flair-week-48-results

[20] Lombardi F, Belmonti S, Quiros-Roldan E, *et al.* Evolution of blood-associated HIV-1 DNA levels after 48 weeks of switching to atazanavir/ritonavir+lamivudine dual therapy *versus* continuing triple therapy in the randomized AtLaS-M trial. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2055-9.

[21] Llibre JM, Hung CC, Brinson C, *et al*. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018;391:839-49.

[22] Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, *et al.* Dual therapy combining raltegravir plus etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals: Results from the phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2742-51.

[23] Joly V, Burdet C, Landman R, *et al*. Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: Results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL). *J Antimicrob Chemother* 2019;74:739-45.

[24] Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, *et al.* Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results. CROI 2019, Abstract 139. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/long-acting-cabotegravir-rilpivirine-maintenance-therapy-atlas-week-48-results

[25] Valantin MA, Durand L, Wirden M, *et al*. Antiretroviral drug reduction in highly experienced HIV-infected patients receiving a multi-drug regimen: The ECOVIR study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2716-22.

[26] Guardo AC, Zarama A, González T, *et al*. Effects on immune system and viral reservoir of a short-cycle antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-positive patients. AIDS 2019;33:965-72.

[27] Charpentier C, Montes B, Perrier M, *et al.* HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2831-6.

[28] Zehnacker L, Abe E, Mathez D, *et al.* Plasma and intracellular antiretroviral concentrations in HIV-infected patients under short cycles of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2014;2014:724958.

Gestion du traitement antirétroviral chez le patient âgé

Clotilde Allavena

Introduction

Le vieillissement de la population est d'ores et déjà un défi de santé publique. Les progrès thérapeutiques et les améliorations socioéconomiques ont permis d'augmenter l'espérance de vie et de limiter les comorbidités liées à l'âge dans la population générale. Ces progrès sont notables aussi chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), grâce à l'efficacité des traitements antirétroviraux les plus récents et à leur profil de tolérance très favorable. Le vieillissement des PVVIH est observé dans toutes les parties du monde. En France en 2015, 45,3 % des PVVIH avaient plus de 50 ans, et ils représenteront un tiers des files actives dans le monde en 2030.
Outre le vieillissement physiologique, les comorbidités liées à l'âge, dont la prévalence est élevée dans cette population, les conditions médicales associées à une très longue durée d'exposition aux antirétroviraux (ARV) et la polypharmacie vont complexifier la prise en charge de l'infection VIH et plus particulièrement son suivi thérapeutique [1].

Le PVVIH âgé : quelles particularités ?

Les comorbidités

Plusieurs études montrent une fréquence plus élevée des comorbidités dans la population VIH par rapport à une population non VIH, cette différence étant encore plus marquée dans les groupes les plus âgés [2]. Les maladies cardiovasculaires, les troubles métaboliques, le diabète de type 2, la dépression, l'ostéopénie/ostéoporose, la maladie rénale, l'hypertension sont les comorbidités les plus fréquentes [2,3]. Plusieurs facteurs favorisent cette prévalence élevée de comorbidités : une longue durée d'exposition au VIH et aux ARV, et en particulier aux ARV de première génération, les dysfonctions immunitaires, l'activation immune et l'inflammation chronique [1,4]. L'évaluation des comorbidités ne reflète pas la complexité du vieillissement. La prévalence de la fragilité, cet état instable qui résulte de la réduction des capacités d'adaptation des systèmes physiologiques, est élevée dans la population VIH vieillissante [5].

La polypharmacie

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique conduisent à la prescription de multiples co-médications. Dans une cohorte italienne de PVVIH de plus de 65 ans, la prévalence de la multimorbidité est de 61 % et celle de la polypharmacie de 35 % ; elles s'élèvent à, respectivement, 74 % et 43 % après 75 ans [4]. La polypharmacie, définie comme trois co-médications et plus, conséquence de la prise en charge des comor-

bidités, est clairement associée à un risque augmenté d'effets indésirables, de surdosages, d'interactions médicamenteuses et d'erreurs de prise. En population générale, le risque d'interaction médicamenteuse est de 13 % lors de la prise de deux médicaments, de 38 % avec quatre et de 82 % avec sept ou plus [6]. Le risque d'effets indésirables augmente linéairement de 8,6 % pour chaque médicament additionnel [7].
Parmi les PVVIH, des interactions ont été identifiées chez 1 à 15 % de l'ensemble de la population et chez 27 à 41 % de la population la plus âgée [8]. Les principaux facteurs associés au risque d'interaction médicamenteuse sont l'âge, la polymédication et un traitement ARV comportant une molécule booster ou un inhibiteur de protéase [9].
Parallèlement à la polypharmacie et au risque d'interaction médicamenteuse, les modifications physiologiques liées à l'âge entraînent des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des drogues qui peuvent être à l'origine de toxicités cliniques ou biologiques.

Les antirétroviraux

En pratique, plus le sujet est âgé et plus la probabilité qu'il reçoive un traitement allégé augmente, tout en maintenant l'indétectabilité virologique. Ainsi, dans une population VIH de plus de 65 ans, deux tiers des sujets reçoivent une trithérapie et un tiers une mono ou bithérapie [9]. Dans une cohorte française, comparés aux sujets âgés de 50 à 74 ans, les sujets de 75 ans et plus, qui ont été plus fréquemment et plus longuement exposés aux inhibiteurs de protéase et aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) de première génération, reçoivent moins souvent des trithérapies (68 % *versus* 74 %) et plus souvent des bithérapies (16 % *versus* 11 %) [1].
La multimorbidité et la polypharmacie sont des facteurs associés à une mono ou bithérapie antirétrovirale, à un traitement sans analogue nucléosidique ou sans ténofovir (TDF) ; l'âge est associé à un traitement sans booster [4].

La gestion des traitements

La population gériatrique étant très hétérogène, l'âge comme seul critère est un mauvais indicateur de l'état de santé. Les choix de traitement doivent être individualisés, sur la base d'une évaluation gériatrique multidimensionnelle qui prend en compte la complexité clinique caractéristique de beaucoup de patients gériatriques, due à leurs comorbidités, leurs handicaps, leur fragilité et leur plus grande susceptibilité aux effets secondaires des médicaments. Cette évaluation gériatrique est médicale, mais aussi fonctionnelle, cognitive, psychologique, nutritionnelle, sociale et environnementale. Elle inclut une revue attentive de la médication [10]. La prise de conscience de cette problématique émergente a conduit les dernières recommandations américaines (DHHS *U.S. Department of Health and Human Services* https://aidsinfo.nih.gov/guidelines) et européennes (EACS *European AIDS Clinical Society*, V9.1 http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html) à ajouter un chapitre sur la prise en charge thérapeutique de la population âgée.

L'initiation de traitement antirétroviral

Le traitement ARV est recommandé chez tous les patients, quel que soit leur taux de CD4. Le traitement précoce est particulièrement important chez les personnes âgées, en raison de la reconstitution immunitaire plus lente et de l'augmentation du risque d'évènements graves non sida.

Le choix du traitement ARV doit prendre en compte les différentes situations médicales, telles qu'une fonction rénale dégradée, un risque cardiovasculaire élevé, une ostéoporose, des troubles psychiques, ainsi que les conditions socioéconomiques et les traitements associés. Certains analogues nucléosidiques peuvent nécessiter une adaptation posologique en cas de maladie rénale, les interactions médicamenteuses sont fréquentes avec les molécules booster, le ritonavir ou le cobicistat, et les inhibiteurs de protéase. La dégradation des fonctions rénales et hépatiques liée à l'âge peut ralentir l'élimination des drogues et augmenter l'exposition des ARV, et pourrait conduire à des effets secondaires à la fois plus fréquents et plus graves que dans la population plus jeune.

Le suivi des traitements

La polypharmacie est une source majeure de iatrogénie : des erreurs d'administration (par le prescripteur ou le patient), des troubles de l'observance, une toxicité majorée ou des interactions médicamenteuses peuvent être à l'origine de ces complications iatrogéniques. Chez les individus âgés sous traitement, la réévaluation régulière du traitement ARV en cours, des comorbidités et des traitements associés est indispensable pour limiter les toxicités potentielles et les interactions médicamenteuses entre ARV et co-médications (*tableau 1*) [10]. Par exemple, une évaluation de la densité osseuse chez une femme ménopausée ou un homme de plus de 50 ans peut conduire à remplacer le TDF ou l'inhibiteur de protéase si le risque de fracture est élevé.

Tableau 1 Suivi des traitements chez les personnes âgées

Revue régulière des comédications
La comédication est-elle appropriée chez la personne âgée ? Le dosage est-il correct ? Des effets secondaires sont-ils présents ? La durée du traitement est-elle adaptée ? Le sujet est-il capable de gérer seul ses traitements ?
↓
Recherche d'interactions médicamenteuses et de prescriptions inappropriées
Entre les antirétroviraux et les comédications : www.hiv-interactions.org Entre les comédications Prescriptions inappropriées : STOPP/START (*Age Ageing*, 2015) ou critères de Beers (*J Am Geriatr.Soc*, 2019)
↓
Classes thérapeutiques les plus fréquentes à éviter chez la personne âgée
Antihistaminiques première génération, antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines et certains somnifères (zolpidem, zopiclone), antipsychotiques (clozapine, olanzapine, quetiapine), antispasmodiques à visée urologique (oxybutynine, fesoterodine, solifenacine), laxatifs stimulants, AINS, digoxine, antidiabétiques sulfonylurées (glibenclamide), médicaments pour le rhume (contiennent des antihistaminiques et/ou des décongestionnants) Antirétroviraux : boosters (ritonavir, cobicistat)

Adapté de « Prescribing in elderly PLWH » www.hiv-druginteractions.org

Plusieurs sources sur les interactions médicamenteuses existent. La base de l'université de Liverpool (*HIV Drug Interactions* hiv-druginteractions.org) est très utilisée par la communauté médicale pour rechercher des interactions entre ARV et co-médications. Les interactions rapportées, issues le plus souvent d'études pharmacocinétiques menées dans une petite population de sujets jeunes aux fonctions rénales et hépatiques normales, peuvent se manifester avec une plus grande sévérité chez les individus plus âgés. De nouvelles interactions apparaissent à la suite soit d'une actualisation des référentiels (par ex. rivaroxaban et darunavir/ritonavir), soit d'une administration de classes thérapeutiques préférentiellement prescrites chez les personnes âgées (par ex. alpha-bloquants, médicaments de l'hyperplasie bénigne de la prostate et ritonavir/cobicistat). Outre les ARV et les traitements associés aux comorbidités, les individus les plus âgés sont davantage enclins à prendre à la demande des traitements « de confort » tels que sédatifs et antalgiques, et à s'automédiquer avec des traitements disponibles sans prescription médicale tels que des inhibiteurs de la pompe à protons, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des suppléments alimentaires comportant des minéraux, des vitamines ou des plantes ; toutes ces classes thérapeutiques sont susceptibles d'interagir avec les ARV.

Une observance médiocre est la cause la plus commune d'échec virologique. La nécessité d'adaptation posologique, un nombre élevé de comprimés, des prescriptions complexes et mal comprises, les troubles dépressifs, une altération des fonctions cognitives, l'isolement social sont des facteurs associés à l'inobservance et à une moins bonne rétention dans le soin, fréquentes chez les sujets les plus âgés. Pour faciliter l'observance il est utile de faire une revue des prescriptions médicamenteuses, d'interrompre les prescriptions inutiles et de simplifier les traitements autant que possible en s'aidant de piluliers, de calendriers, voire de la participation des aidants comme cela est recommandé en médecine gériatrique.

Toute modification d'un traitement ARV doit prendre en compte l'historique thérapeutique des patients, les antécédents d'intolérance ou de toxicité des traitements antérieurs, les antécédents d'échecs virologiques et le cumul des résistances génotypiques pour s'assurer du maintien du contrôle virologique. Selon les situations cliniques et thérapeutiques, des dosages pharmacologiques seront nécessaires.

Enfin, dans les situations de fin de vie ou lorsque le pronostic vital est engagé, la question de la poursuite des ARV peut se poser. Cette décision doit être prise en concertation avec le patient lorsque cela est possible, l'équipe médicale et les proches après une discussion sur la balance bénéfice/risque d'une interruption ou d'une poursuite des ARV. S'il n'y a pas de toxicité significative des ARV ni d'interactions limitant la prise en charge médicale, il sera toujours préférable de poursuivre les ARV pour garder le contrôle virologique et préserver la sécurité des soignants.

Conclusion

Le vieillissement est un processus naturel et souhaité. Pour de multiples raisons, les PVVIH sont plus à risque de problèmes de santé liés à l'âge. Les traitements ARV doivent être adaptés et simplifiés pour limiter la toxicité et les interactions avec les co-médications. Les critères de choix doivent être, après l'efficacité virologique, le profil de tolérance le plus favorable et le risque d'interaction médicamenteuse le plus faible. Une revue régulière de l'ensemble des traitements dans le cadre de réunions multidisciplinaires réunissant cliniciens, virologues, pharmacologues et gériatres est nécessaire.

Liens d'intérêt
Clotilde Allavena est membre de board et/ou est intervenue à des symposia et/ou a été invitée à des réunions scientifiques par Gilead, Janssen, MSD, Mylan, Teva et ViiV Healtcare.

Références

[1] Allavena C, Hanf M, Rey D, *et al.* Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One* 2018;13:e0203895.

[2] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEhIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1787-97.

[3] Cuzin L, Katlama C, Cotte L, *et al.* Ageing with HIV: Do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med* 2017;18:395-401.

[4] Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, *et al.* The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: A cross sectional study of people aged 65-74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr* 2018;18:99.

[5] Bloch M. Frailty in people living with HIV. *AIDS Res Ther* 2018;15:19.

[6] Mazzocato C, David S, Benaroyo L, *et al.* Polymédication et personne âgée : ni trop ni trop peu ! *Rev Med Suisse* 2013;9:1026-31.

[7] Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003;289:1107-16.

[8] Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, *et al.* Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med* 2013;28:1302-10.

[9] Nozza S, Malagoli A, Maia L, *et al.* Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: The GEPPO cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2961.

[10] Guaraldi G, Pintassilgo I, Milic J, *et al.* Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018:1-11.

Gestion du traitement antirétroviral et greffe d'organe

Marc-Antoine Valantin, Gilles Peytavin

Les progrès dans la prise en charge de l'infection VIH ont ouvert la voie à la transplantation d'organe dans cette population. En France, selon l'Agence de la biomédecine, l'accès à la greffe pour les patients infectés par le VIH (PVVIH) est relativement constant ces dernières années, avec une trentaine de greffes hépatiques et une cinquantaine de greffes rénales effectuées chaque année, principalement en Île-de-France [1]. Le recours à la greffe cardiaque est beaucoup plus limité, moins de 5 patients étant inscrits sur liste chaque année, et la greffe pulmonaire reste anecdotique. Cette situation reflète la survenue fréquente, chez les PVVIH, d'insuffisance rénale au stade terminal et de cirrhose du foie.

Dans la majorité des programmes de transplantation d'organe chez les PVVIH, le prérequis pour la transplantation est un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/ml depuis plusieurs mois, témoignant d'un contrôle soutenu de la charge virale VIH, un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm^3, l'absence d'infection aiguë ou de pathologie maligne évolutive et une observance optimale au traitement antirétroviral (ARV) [2]. Le contrôle précoce de la réplication du VIH est associé à une survie optimale et à moins de comorbidités. Ceci implique qu'un patient greffé ou en attente de greffe d'organe et présentant une infection par le VIH non traitée doit être mis sous traitement ARV dans un délai rapide, et qu'un patient greffé ou en attente de greffe d'organe et présentant une infection par le VIH traitée doit poursuivre son traitement ARV. L'indétectabilité de la charge virale est un indicateur de l'observance au traitement et permet d'anticiper sur le respect de la future prescription d'immunosuppresseurs chez les patients en attente de greffe d'organe. La période d'attente d'un greffon compatible peut même être mise à profit pour adapter le traitement ARV aux immunosuppresseurs et autres co-médications, afin de réduire ou éliminer les interactions médicamenteuses potentielles.

Un cas particulier : celui de la greffe d'un organe d'un PVVIH à un autre PVVIH. Les premières greffes de ce type ont été effectuées il y a presque 10 ans en Afrique du Sud, en raison de la difficulté d'obtenir des organes dans une population où la prévalence du VIH est très élevée [3]. En Suisse, la première greffe hépatique PVVIH-PVVIH a été effectuée en octobre 2015 par une équipe genevoise [4]. La prise en charge de ces patients implique une attention toute particulière aux caractéristiques des deux virus, celui du donneur et celui du receveur. La documentation des mutations de résistance est essentielle, mais grâce aux multiples options actuelles de la pharmacopée ARV, il est probable que des thérapies efficaces puissent être trouvées dans ces situations particulières.

Quel que soit l'organe greffé ou à greffer, la gestion thérapeutique nécessite une collaboration optimale entre les équipes de transplantation et les praticiens en charge de l'infection VIH. La gestion des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs de calcineurine (cyclosporine et tacrolimus), les inhibiteurs de mTOR (évérolimus et sirolimus) et les molécules ARV comme les inhibiteurs de la protéase (IP), le cobicistat

ou les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), à l'exception de la rilpivirine et de la doravirine, est difficile et nécessite un monitoring pharmacologique attentif (*tableau 1*). En effet, toutes ces molécules utilisent les même voies métaboliques, les cytochromes P450 3A2 et 3A4. L'inhibition du CYP3A4 par le ritonavir ou le cobicistat aura pour conséquence une augmentation très marquée des concentrations sanguines des immunosuppresseurs. *A contrario*, l'induction du CYP3A4 par les INNTI peut entraîner une diminution des expositions des inhibiteurs de calcineurine et de mTOR [5]. Ceci implique que, chez les patients greffés d'organe, toute modification du traitement ARV doit se faire en collaboration avec les services de transplantation, cette modification pouvant être à l'origine des variations importantes et cliniquement pertinentes des concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs. Une surveillance étroite des taux sanguins d'immunosuppresseurs est essentielle chez tous les patients sous ARV ; elle doit débuter dès le premier jour suivant la transplantation, avec un suivi quotidien jusqu'à ce que les concentrations sanguines soient stabilisées.

Deux études récentes ont évalué des stratégies différentes dans une population de patients infectés par le VIH et greffés rénaux. Une étude new-yorkaise rétrospective, menée chez 42 patients ayant reçu un rein entre mai 2009 et décembre 2014, rapporte un taux de rejet aigu significativement plus important chez les patients traités par IP en comparaison aux régimes sans IP au cours des trois années de suivi de l'étude (65 % *vs* 36 %, p < 0,001) [6]. À l'inverse, dans une étude menée en France chez 61 patients recevant une combinaison ARV associant raltégravir, il a été observé un pourcentage moindre de rejet aigu : 8 % [IC95 % : 2-24 %] à 6 et 12 mois de la transplantation rénale [7]. Ces deux études plaident en faveur d'une prescription d'ARV plutôt neutres sur le plan des interactions médicamenteuses, permettant d'assurer une plus grande stabilité dans le temps de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs, tout en ne faisant aucune concession à la suppression virologique.

Le choix des ARV doit tenir compte du potentiel d'augmentation de leur toxicité lorsqu'ils sont associés à des immunosuppresseurs. La P-glycoprotéine (P-gp) est également impliquée dans les interactions médicamenteuses entre immunosuppresseurs et ARV. La cyclosporine, en inhibant la P-gp, peut augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir (issu de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) comme de ténofovir alafénamide (TAF)) et majorer ainsi le risque de toxicité rénale (tubulopathie proximale). Ces associations nécessitent une surveillance rénale régulière.

La pharmacopée de l'infection VIH est suffisamment large aujourd'hui pour adapter le traitement ARV aux molécules utilisées dans la greffe d'organe. Le choix anticipé et la proposition thérapeutique qui doivent permettre une observance optimale répondent aux règles suivantes :

- en cas de changement thérapeutique, une évaluation du dossier en réunion multidisciplinaire associant un virologue, un pharmacologue et le clinicien responsable du patient doit être la règle ;
- le choix des molécules ARV doit être fait au regard de l'histoire thérapeutique et immuno-virologique, ainsi que du(des) génotype(s) de résistance antérieur(s) ;
- la combinaison ARV optimale proposée doit être la plus neutre possible sur le plan pharmacologique et la plus simple possible ;
- les molécules à utiliser préférentiellement chez un patient greffé ou en attente de greffe sont : abacavir, emtricitabine ou lamivudine dans la classe des INTI, rilpivirine ou doravirine dans celle des INNTI, raltégravir, dolutégravir ou bictégravir parmi les inhibiteurs d'intégrase, et enfin maraviroc et enfuvirtide parmi les inhibiteurs d'entrée ;

Tableau 1 Interactions médicamenteuses entre antirétroviraux (ARV) et immunosuppresseurs (IS)

ARV	IS	Interaction	Action suggérée
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)			
Ténofovir alafénamide Ténofovir disoproxil fumarate	Cyclosporine	**Interaction potentielle** La co-administration de cyclosporine (intraveineuse ou orale) n'est pas recommandée. En cas de co-prescription, la surveillance rénale est nécessaire. L'interaction entre la cyclosporine et les différents composants du BIKTARVY n'a jamais été étudiée mais la cyclosporine (intraveineuse ou orale) peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide et de bictégravir en raison de l'inhibition de P-gp.	Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Abacavir Lamivudine/emtricitabine	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	Pas d'interaction	
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)[1]			
Névirapine Efavirenz Etravirine	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	**Forte interaction** Induction du CYP P450 Diminution des taux plasmatiques des immunosuppresseurs	Augmentation des doses de cyclosporine, tracolimus et sirolimus. STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Rilpivirine	Cyclosporine	**Interaction potentielle** Cyclosporine inhibe CYP3A4 et OATP1B1 et peut augmenter les concentrations de rilpivirine	STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Doravirine	Cyclosporine	**Interaction potentielle** Cyclosporine inhibe CYP3A4 et peut augmenter les concentrations de doravirine	STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS

Tableau 1 (Suite)

ARV	IS	Interaction	Action suggérée
Inhibiteur de la protéase[2,3]			
Darunavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Atazanavir Lopinavir/ritonavir	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	**Forte interaction** Inhibition du CYP P450 Augmentation des taux plasmatiques des immunosuppresseurs Dans un cas clinique, il a été rapporté, en présence de saquinavir/ritonavir, une augmentation des concentrations plasmatiques d'évérolimus de 8,1 à 51,5 ng/ml sur 3 jours.	Éviter si possible Dimunition des doses de cyclosporine, tracolimus et sirolimus. Cyclosporine 25-50 mg/jour, tracolimus 1 mg une à deux fois par semaine, sirolimus 1 mg une à deux fois par semaine. STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Inhibiteur d'intégrase			
Elvitégravir/cobicistat	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	**Forte interaction** Inhibition du CYP P450 Augmentation des taux plasmatiques des immunosuppresseurs	Éviter si possible Dimunition des doses de cyclosporine, tracolimus et sirolimus. Cyclosporine 25-50 mg/jour, tracolimus 1 mg une à deux fois par semaine, sirolimus 1 mg une à deux fois par semaine STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Dolutégravir	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	Pas d'interaction	

Tableau 1 (Suite)

ARV	IS	Interaction	Action suggérée
Bictégravir	Cyclosporine	**Interaction potentielle** La co-administration de cyclosporine (intraveineuse ou orale) n'est pas recommandée. En cas de co-prescription, la surveillance rénale est nécessaire. L'interaction entre la cyclosporine et les différents composants du BIKTARVY n'a jamais été étudiée mais la cyclosporine (intraveineuse ou orale) peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide et de bictégravir en raison de l'inhibition de P-gp.	STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Cabotégravir	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	Absence de données car pas d'étude	Éviter si possible
Inhibiteur du CCR5			
Maraviroc	Cyclosporine	**Interaction potentielle** La co-administration n'a pas été étudiée mais augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de maraviroc en raison de son métabolisme passant par CYP3A4. Le maraviroc est substrat de OATP1B. La cyclosporine est un inhibiteur de CYP3A4 et de OATPs.	STP conseillé par la mesure des concentrations plasmatiques d'ARV ou sanguines d'IS
Inhibiteur de fusion			
Enfuvirtide	Cyclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus	Pas d'interaction	

[1]*Tseng A, Nguyen ME, Cardella C,* et al. *Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002;16:505-6.*
[2]*Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L,* et al. *Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. Clin Pharmacokinet 2007;46:941-52.*
[3]*Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E,* et al. *Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. Transplantation1999;68:307-9.*

- si le traitement ARV doit comporter un IP ou un booster tel que cobicistat ou ritonavir, une réduction significative de la dose d'inhibiteurs de la calcineurine et de mTOR est nécessaire ; on instituera une surveillance régulière des taux plasmatiques d'ARV et d'immunosuppresseurs pour déterminer la posologie optimale d'immunosuppresseurs ;
- chez les patients greffés rénaux ou en attente de greffe rénale, il est logique d'éviter les schémas thérapeutiques contenant le ténofovir, compte tenu de sa potentielle néphrotoxicité. En revanche, dans la co-infection VIH/VHB, notamment dans la greffe hépatique, le maintien du ténofovir doit être discuté, en particulier en cas de souches VHB mutées à la lamivudine ou l'entécavir ;
- tous les patients co-infectés VIH/VHC doivent être traités avec les antiviraux directs (AAD) pour le VHC. Dans tous les cas de figure (traitement par AAD en pré- ou post-transplantation), la compatibilité avec les ARV et/ou les immunosuppresseurs est à anticiper. Sous réserve de la sensibilité génotypique du VHC, les associations sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) ou sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) sont les moins génératrices d'interactions médicamenteuses. Les AAD comportant des inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC (grazoprévir dans Zepatier®, glécaprévir dans Maviret® ou voxilaprévir dans Vosevi®) font l'objet de précautions d'emploi, voire de contre-indications avec la cyclosporine. La ribavirine est aussi une alternative, à condition que la fonction rénale le permette. Dans ces situations hautement complexes, le suivi thérapeutique par la mesure des concentrations plasmatiques/sanguines des différents médicaments en présence permet de confirmer les ajustements de doses décidés sur la base des interactions médicamenteuses.

Parce que la transplantation d'organes est source de nombreuses complications en raison de l'immunosuppression [8], avant la transplantation :

- le statut vaccinal doit être vérifié et les vaccins mis à jour conformément au calendrier régulier ;
- tous les candidats doivent faire l'objet d'un dépistage d'une tuberculose latente et d'une recherche du virus HHV8 ;
- sont à proposer :
  • la prévention systématique des infections par cotrimoxazole (1 comprimé par jour de la forme simple sulfaméthoxazole/triméthoprime 400/80 mg), d'une durée variable selon le type de transplantation d'organe (au moins 6 mois pour le rein, le foie et le cœur, au moins 1 an pour le poumon). La durée d'une prophylaxie prolongée par cotrimoxazole au-delà d'un an doit être évaluée ;
  • la prévention systématique du cytomégalovirus en cas de sérodiscordance entre donneur et receveur (D+/R-) ;
  • le déparasitage de l'anguillulose par ivermectine (Stromectol® 0,2 mg/kg) chez tous les sujets originaires d'un pays d'endémie ;
  • la prophylaxie par un antifongique des infections à *Candida* si facteurs de risque (complications chirurgicales, long séjour en soins intensifs, colonisation à *Candida,* usage d'antibiothérapie large spectre) ; les interactions médicamenteuses entre fluconazole et posaconazole et immunosuppresseurs sont à évaluer au cas par cas.

Liens d'intérêt

G. Peytavin a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques et des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Janssen, Merck et ViiV Healthcare, ainsi que de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites. M.-A. Valantin a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] ANSM. CSST greffes dérogatoires d'organes entre donneurs et receveurs VIH+. Réunion du 24 janvier 2018. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f185c5f95f51025e4bb64a771628bfb.pdf

[2] Blumberg EA, Rogers CC, the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;384:e13499-16.

[3] Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010;362:2336-7.

[4] Calmy A, van Delden C, Giostra E, *et al*. Swiss HIV and Swiss Transplant Cohort Studies. HIV-positive-to-HIV-positive liver transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:2473-8.

[5] Sparkes T, Lemonovich TL, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;18:e13510-e13514.

[6] Rollins B, Farouk S, DeBoccardo G, *et al.* Higher rates of rejection in HIV-infected kidney transplant recipients on ritonavir-boosted protease inhibitors: 3-year follow-up study. *Clin Transplant* 2019:e13534.

[7] Matignon M, Lelièvre JD, Lahiani A, *et al*. ANRS 153 TREVE study group. Low incidence of acute rejection within 6 months of kidney transplantation in HIV-infected recipients treated with raltegravir: The Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) 153 TREVE trial. *HIV Med* 2019;20:202-13.

[8] Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:856-79.

Gestion du traitement antirétroviral et cancer

Romain Palich, Caroline Solas, Alain Makinson

Introduction

L'amélioration importante de l'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) [1] a induit une modification progressive des causes de morbi-mortalité vers des complications « non sida », dont certains cancers [2]. Ceci justifie pleinement l'élaboration de recommandations sur la prise en charge des PVVIH atteintes de cancers [3,4]. Toutes s'accordent sur la nécessité de poursuivre ou initier un traitement antirétroviral (ARV) et de l'adapter aux traitements anticancéreux proposés par les référents oncologues. L'association des ARV et des traitements cytotoxiques est rendue parfois difficile en raison du risque d'interactions médicamenteuses, majoré chez certains patients quand les options ARV sont limitées par des échecs virologiques antérieurs. Plusieurs types d'interactions médicamenteuses peuvent avoir une traduction clinique significative [5], c'est-à-dire être susceptibles de (1) provoquer ou majorer des effets indésirables du traitement carcinologique ; (2) réduire l'activité, donc l'efficacité des traitements cytotoxiques ; (3) plus rarement, impacter l'efficacité ou la tolérance du traitement ARV [6]. Nous aborderons ici les principaux mécanismes d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre ARV et cytotoxiques antinéoplasiques, ainsi que les traitements pour les soins de supports. Les principes généraux du traitement oncologique, la surveillance et la prévention des infections opportunistes des PVVIH atteintes de cancers seront discutés dans le chapitre « Approche thérapeutique des cancers chez les PVVIH ».

Principaux mécanismes d'interactions entre les traitements du cancer et du VIH

On observe en général deux grands types de mécanismes d'interactions : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont essentiellement liées au fait que les ARV et les anticancéreux présentent : (1) des voies métaboliques et des transporteurs communs (substrat) et (2) des propriétés inhibitrices et/ou inductrices vis-à-vis de ces enzymes et transporteurs pouvant modifier le métabolisme du médicament associé. Ces voies métaboliques concernent principalement le cytochrome P450 (CYP), et tout particulièrement son isoforme CYP3A4/5, mais aussi le CYP1A2, le CYP2C9/2C8 ou le CYP2D6, ou d'autres enzymes telle que l'UDP-glucurosyltransférase 1A1 (UGT1A1). Concernant les transporteurs, on retrouve principalement la P-glycoprotéine (P-gp),

MRP ou BCRP de la famille des *ATP-Binding Cassette*, ou les OATP1B1/3, OCT2 et MATE1 de la famille des *Solute Carrier Transporter*. À cela s'ajoute la variabilité génétique de ces enzymes et de ces transporteurs qui peut avoir un impact supplémentaire sur l'intensité de l'interaction.

Interactions causées par les antirétroviraux

Ces interactions sont plus fréquemment causées par les ARV dont les effets inhibiteurs et/ou inducteurs sont très prononcés, comme la classe des inhibiteurs de protéase (IP) ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).
Le ritonavir, utilisé comme booster pharmacocinétique, est l'inhibiteur le plus puissant du CYP3A4/5, et est responsable du mécanisme le plus fréquemment incriminé dans les interactions avec les anticancéreux. Il en résulte une augmentation de l'exposition de l'anticancéreux et donc potentiellement de sa toxicité. Le cobicistat, autre booster utilisé dans le traitement du VIH, entraîne par ce même mécanisme de nombreuses interactions. Ces interactions peuvent également affecter des traitements de support associés à celui du cancer. Une vigilance particulière est de mise avec certains opioïdes ou antiémétiques (ondansétron, aprépitant), ou encore avec les corticoïdes à forte dose ou inhalés.
Des études précliniques ont mis en évidence dans des modèles murins la sur-exposition aux drogues anticancéreuses en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 comme le ritonavir [7,8]. Ces données sont corrélées à des observations cliniques rapportant une sur-toxicité sous ritonavir, par exemple hématologique sous sunitinib [9] ou brintuximab vedotin [10], ou neuropathique sous vinblastine [11].
D'autres interactions peuvent survenir *via* l'inhibition d'autres isoformes des CYP450, là encore principalement par les boosters. L'atazanavir, par son effet inhibiteur puissant de l'UGT1A1, peut également augmenter l'exposition de certains anticancéreux substrats de cette enzyme (c'est-à-dire irinotécan). Des cas de toxicités ont aussi été rapportés en clinique avec le lopinavir [12].
Enfin, les interactions causées par l'inhibition de certains transporteurs sont plus rares et le plus souvent sans conséquence clinique, bien qu'un monitoring pharmacologique puisse être conseillé en l'absence de données.
Les INNTI, en particulier l'éfavirenz, la névirapine et l'étravirine, par leur effet inducteur enzymatique modéré sur le CYP3A4/5, peuvent entraîner des interactions significatives, associées à une perte de l'efficacité des anticancéreux [8]. Cet effet est inversé quand l'anticancéreux est une prodrogue ou un métabolite toxique : dans ce cas, avec ces ARV, l'effet observé est une augmentation de la toxicité de l'anticancéreux.
Les inhibiteurs de l'intégrase (INI), à l'exception de l'elvitégravir (car boosté par le cobicistat), les inhibiteurs d'entrée et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont peu générateurs d'interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique car ils ne présentent pas d'effet inducteur ni inhibiteur des enzymes du métabolisme. Le raltégravir a fait la preuve de sa sécurité d'utilisation dans quelques études, associé à certaines thérapies ciblées ou des chimiothérapies classiques [13,14].

Interactions causées par les anticancéreux

Ce mécanisme est beaucoup moins fréquent. Néanmoins, certains anticancéreux présentent des effets inhibiteurs et/ou inducteurs enzymatiques sur les CYP450, comme par exemple certains inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (c'est-à-dire dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafénib), l'ifosfamide, l'étoposide, le paclitaxel

ou encore le tamoxifène. Un monitoring pharmacologique avec dosage des ARV doit être proposé si l'interaction risque d'entraîner une perte d'efficacité par diminution de l'exposition des ARV. Dans les cas où le risque est l'augmentation de l'exposition des ARV, le risque de toxicité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital est très faible mais, là encore, une surveillance pharmacologique et clinique rapprochée devra être proposée.

En résumé

Lors d'une interaction d'origine pharmacocinétique, l'inhibition et/ou l'induction des enzymes et/ou des transporteurs se traduit par une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité, de la distribution tissulaire et de la demi-vie plasmatique, ou par des modifications du métabolisme par un phénomène de compensation (prise en charge par des voies secondaires). Tous ces phénomènes concourent à une augmentation ou une diminution de l'exposition plasmatique de l'anticancéreux dans la grande majorité des cas et, plus rarement, des ARV, dont la répercussion clinique est plus ou moins significative en fonction du degré d'inhibition/induction et de l'index thérapeutique de la molécule [5].

Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont causées par des effets synergiques ou antagonistes entre ARV et anticancéreux, et engendrent soit des toxicités additives sur certains organes comme le rein, le foie ou la moelle osseuse, soit une réduction de l'efficacité thérapeutique anticancéreuse.
Ces interactions sont plus souvent la conséquence d'une potentialisation des effets toxiques entre les deux traitements, et plus fréquemment rencontrées avec les ARV de la classe des INTI, avec :

- la potentialisation du risque néphrotoxique en cas d'association entre le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et certains agents anticancéreux comme les sels de platine (principalement le cisplatine), le pémétrexed, le méthotrexate à haute dose, l'ifosfamide ou certaines immunothérapies ;
- la potentialisation de la myélotoxicité en cas d'association entre la zidovudine (AZT) et la plupart des agents anticancéreux. Ce risque est désormais négligeable, l'AZT n'étant plus recommandé dans les stratégies ARV actuelles, au Nord comme au Sud ;
- la rilpivirine et certains IP (atazanavir, lopinavir) sont des molécules susceptibles d'allonger l'espace QTc, tout comme certains anticancéreux : bortézomib, daunorubicine, épirubicine, certains ITK (nilotinib, pazopanib, sorafénib, sunitinib), torémifène ou encore vorinostat. Une surveillance attentive de l'ECG est préconisée si l'association ne peut être évitée.

Un antagonisme au niveau intracellulaire, en lien avec des voies communes de phosphorylation, a été évoqué entre certains INTI et certains agents antimétabolites, mais dans la pratique courante aucun effet n'a jamais été rapporté sur le plan clinique et ce risque d'interaction est considéré comme peu significatif.
Enfin, on peut parfois observer une perte d'efficacité de l'ARV due à des phénomènes de malabsorption provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. Les ARV dont l'absorption est très variable et dépendante du pH, comme la rilpivirine, l'étravirine ou le raltégravir, sont les plus à risque.

En pratique : comment gérer les interactions ?

La connaissance, la prévention et la gestion des interactions médicamenteuses chez les PVVIH atteintes de cancer nécessitent une concertation entre les différents acteurs de la prise en charge du patient. Dans ce but, les recommandations françaises préconisent depuis 2013 la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) et, en 2014, la RCP nationale française ONCOVIH a été créée pour discuter de ces problématiques. Elle réunit des cliniciens infectiologues, des oncologues, des pharmacologues et des virologues qui tous apportent leur expertise. De cette expérience, augmentée par les recommandations internationales, plusieurs points peuvent être mis en exergue :

- la majorité des PVVIH atteintes d'un cancer sont virologiquement contrôlées (charge virale indétectable sous ARV) et le pronostic est principalement lié au traitement du cancer. Le choix du meilleur traitement anticancéreux est donc prioritaire et, en cas d'incompatibilité avec le traitement ARV, la stratégie ARV doit être modifiée dans la mesure du possible. En aucun cas, par ailleurs, il n'est préconisé de stopper les ARV pendant les chimiothérapies ;
- malgré tout, quand le cancer survient en contexte de réplication virale (découverte du VIH à l'occasion du cancer, rupture de traitement ARV ou patient en échec virologique), la suppression de cette réplication virale est une priorité. L'étude du génotype VIH (pré-thérapeutique ou en cas d'échec virologique), de l'histoire viro-thérapeutique le cas échéant et du terrain du patient (comorbidités associées, comédications, intolérances, co-infections, etc.) doit conduire à proposer la meilleure option thérapeutique possible, en anticipant les interactions avec le traitement du cancer à venir. Enfin, les mesures associées à la prise en charge thérapeutique devront permettre de consolider l'observance (éducation thérapeutique, soutien psychologique, médiation culturelle, prise en charge sociale, etc.) ;
- les ARV interagissent fréquemment avec les traitements anticancéreux car ils empruntent les mêmes voies de métabolisation. Les ARV les plus incriminés sont les INNTI (névirapine, éfavirenz et étravirine) et les régimes contenant des boosters (ritonavir et cobicistat) ;
- dans ce contexte, pour la modification du traitement ARV, sont à privilégier les ARV les moins pourvoyeurs d'interactions, à savoir les INTI, les INI et, parmi les INNTI, si indispensables, la rilpivirine et la doravirine ;
- des études montrent que les régimes à base d'INI sont ceux ayant le meilleur profil d'efficacité et de tolérance chez les PVVIH atteintes de cancers [13-15]. Chez les patients avec une suppression virologique prolongée, l'utilisation de bithérapies (dolutégravir/lamivudine ou dolutégravir/rilpivirine) peut être une option intéressante. En cas d'utilisation d'une molécule anticancéreuse néphrotoxique, l'association avec le TDF est déconseillée ;
- toute modification du traitement ARV nécessite d'analyser en totalité le dossier du patient, avec son histoire virologique et thérapeutique détaillée, pour proposer la meilleure stratégie : comorbidités, comédications, effets indésirables passés, échecs virologiques antérieurs, génotypes cumulés (pour collecter toutes les résistances documentées), co-infection par l'hépatite B, etc.

Des bases de données pharmacologiques facilement accessibles en ligne, comme celles de l'université de Liverpool (www.hiv-druginteractions.org et www.cancer-druginteractions.org), permettent d'identifier, et donc de prévenir, les interactions médicamenteuses entre les ARV et les agents anticancéreux. Ces interactions sont résumées dans le *tableau 1* ci-après.

Tableau 1 Interactions entre agents anticancéreux et antirétroviraux

Anticancéreux	INTERACTION POTENTIELLE ARV non recommandés ou nécessitant une surveillance spécifique rapprochée et/ou une adaptation de posologie en cas d'association Concertation multidisciplinaire recommandée	PAS D'INTERACTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE ATTENDUE ARV autorisés ± STP et surveillance clinique
Agents alkylants Cyclophosphamide Ifosfamide, bendamustine	IP boosté, INNTI sauf rilpivirine Elvitégravir/cobicistat avec cyclophosphamide/ifosfamide Zidovudine, ténofovir avec ifosfamide[2]	Rilpivirine[1], doravirine[1], etravirine uniquement avec bendamustine Raltégravir, dolutégravir[1], bictégravir[1,2], Elvitégravir/cobicistat uniquement avec bendamustine Maraviroc[1], enfuvirtide, INTI sauf zidovudine
Anthracyclines Daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine	IP boosté, INNTI sauf doravirine Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Doravirine, raltégravir, dolutégravir, bictégravir Maraviroc, enfuvirtide, INTI sauf zidovudine
Antibiotiques cytotoxiques Bléomycine Dactinomycine	Zidovudine avec dactinomycine	IP boosté, INNTI INI, maraviroc, enfuvirtide, INTI (zidovudine uniquement avec bléomycine)
Antimétabolites Méthotrexate, pémétrexed Cytarabine, capécitabine Fluorouracile, gemcitabine, mercaptopurine	Zidovudine, Ténofovir[2] avec méthotrexate et pémétrexed	IP boosté, INNTI[2,3] INI[2], maraviroc, enfuvirtide INTI[2,4] sauf zidovudine
Immunosuppresseurs – Immunomodulateurs Dacarbazine, procarbazine, évérolimus, temsirolimus, pomalidomide	IP boosté Elvitégravir/cobicistat avec évérolimus/temsirolimus INNTI[5] sauf doravirine, zidovudine	Doravirine, elvitégravir/cobicistat uniquement avec procarbazine/ dacarbazine Raltegravir, dolutégravir, bictégravir Maraviroc[1], enfuvirtide, INTI sauf zidovudine

Tableau 1 (Suite)

Anticancéreux	INTERACTION POTENTIELLE ARV non recommandés ou nécessitant une surveillance spécifique rapprochée et/ou une adaptation de posologie en cas d'association Concertation multidisciplinaire recommandée	PAS D'INTERACTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE ATTENDUE ARV autorisés ± STP et surveillance clinique
Anticorps monoclonaux[6] Alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, ipilimumab, panitumumab, pembrolizumab, nivolumab, rituximab, trastuzumab…		Tous les ARV (zidovudine à considérer selon la molécule)
Dérivés du platine Cisplatine Carboplatine, oxaliplatine	Elvitégravir/cobicistat avec cisplatine Zidovudine, ténofovir[2]	IP boosté, INNTI[2] Elvitégravir/cobicistat uniquement avec carboplatin/oxaliplatin Raltégravir, dolutégravir, bictégravir[2] Maraviroc, enfuvirtide, INTI sauf zidovudine et ténofovir[6]
Inhibiteur du protéasome Bortézomib	IP boosté, INNTI sauf rilpivirine Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Rilpivirine, doravirine, raltégravir, dolutégravir, bictégravir Maraviroc, enfuvirtide, INTI sauf zidovudine
Inhibiteurs des topoisomérases I et II Étoposide, irinotécan, topotécan	IP boosté, INNTI Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Rilpivirine sauf avec topotécan, doravirine Raltégravir, dolutégravir, bictégravir Maraviroc, enfuvirtide, INTI sauf zidovudine
Inhibiteurs des tyrosines/protéines kinases Dasatinib, dabrafénib, erlotinib, géfitinib, imatinib, nilotinib, palbociclib, pazopanib, sorafénib, sunitinib…	IP boosté, INNTI[5] Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Doravirine[1], raltégravir[1], dolutégravir[1], bictégravir[1] Maraviroc[1], enfuvirtide, INTI sauf zidovudine

Tableau 1 (Suite)

Anticancéreux	INTERACTION POTENTIELLE ARV non recommandés ou nécessitant une surveillance spécifique rapprochée et/ou une adaptation de posologie en cas d'association Concertation multidisciplinaire recommandée	PAS D'INTERACTION CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE ATTENDUE ARV autorisés ± STP et surveillance clinique
Vinca-alcaloïdes Vinblastine, vincristine, vinorelbine	IP boosté, INNTI sauf rilpivirine Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Rilpivirine[1], doravirine[1], raltégravir[1], dolutégravir[1], bictégravir[1] Maraviroc[1], enfuvirtide, INTI sauf zidovudine
Taxanes Docétaxel, paclitaxel	IP boosté, INNTI sauf rilpivirine Elvitégravir/cobicistat, zidovudine	Rilpivirine[1], doravirine[1], raltégravir[1], dolutégravir[1], bictégravir[1] Maraviroc[1], enfuvirtide, INTI sauf zidovudine

ARV : antirétroviral ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique ; IP boosté : inhibiteur de la protéase associé avec ritonavir (atazanavir/r, darunavir/r, fosamprénavir/r, indinavir/r, lopinavir/r, tipranavir/r) ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (éfavirenz, étravirine, névirapine, rilpivirine, doravirine) ; INTI : inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse (abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir, zidovudine).

[1] Possible augmentation ou diminution de l'exposition de l'antirétroviral dû à des effets inhibiteurs et/ou inducteurs légers à modérés sur les CYP450 par certains anticancéreux ; une surveillance clinique et pharmacologique (STP) peut être conseillée.

[2] Néphrotoxicité additive potentielle du ténofovir avec l'ifosfamide, le pémétrexed, le méthotrexate, les dérivés du platine. Surveillance rapprochée de la fonction rénale conseillée + STP. Le ténofovir issu du la prodrogue ténofovir alafénamide peut être autorisé dans certaines situations sous surveillance rapprochée de la fonction rénale + STP. Attention ! avec les ARV systématiquement associés au ténofovir dans une formulation galénique unique (bictégravir, elvitégravir, éfavirenz, rilpivirine).

[3] La rilpivirine inhibe la sécrétion tubulaire active de la créatinine et doit être utilisée avec précaution avec le méthotrexate et le pémétrexed. Surveillance rapprochée de la fonction rénale conseillée.

[4] Possible compétition (ou inhibition) sur le métabolisme de la capécitabine et du 5-fluorouracile par les INTI sauf l'abacavir, pouvant entraîner une potentialisation de la toxicité des fluoropyrimidines. Pertinence clinique inconnue.

[5] La rilpivirine peut être autorisée sous surveillance spécifique (ECG) dans certains cas et selon l'anticancéreux (risque d'allongement de l'intervalle QT).

[6] Attention ! avec certains anticorps monoclonaux immunisés cytotoxiques (ex. : brentuximab vedotin, trastuzumab emtansine), dont la toxicité peut être potentialisée avec les inhibiteurs modérés à puissants des CYP450 : IP boostés, elvitégravir/cobicistat. L'efficacité peut aussi être diminuée avec les inducteurs enzymatiques tels que certains INNTI.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] 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.

[2] Morlat P, Roussillon C, Henard S, *et al.* Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): Trends since 2000. *AIDS* 2014;28:1181-91.

[3] Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, *et al.* British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 2014;15 Suppl 2:1-92.

[4] Reid E, Suneja G, Ambinder RF, *et al.* Cancer in people living with HIV, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:986-1017.

[5] Olin JL, Klibanov O, Chan A, *et al*. Managing pharmacotherapy in people living with HIV and concomitant malignancy. *Ann Pharmacother* 2019;53:812-32.

[6] Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, *et al*. Non-AIDS-related malignancies: Expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol* 2016;27:397-408.

[7] Rudek MA, Chang CY, Steadman K, *et al.* Combination antiretroviral therapy (cART) component ritonavir significantly alters docetaxel exposure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:729-36.

[8] Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, *et al.* Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:813-9.

[9] Rudek MA, Moore PC, Mitsuyasu RT, *et al*. A phase 1/pharmacokinetic study of sunitinib in combination with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-positive patients with cancer: AIDS Malignancy Consortium trial AMC 061. *Cancer* 2014;120:1194-202.

[10] Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, *et al.* Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma. *AIDS* 2018;32:605-11.

[11] Rubinstein PG, Braik T, Jain S, *et al*. Ritonavir based highly active retroviral therapy (HAART) correlates with early neurotoxicity when combined with ABVD treated HIV associated Hodgkin lymphoma but not non-Hodgkin lymphoma. A retrospective study. [Abstract]. Blood. 2010;116(2807).

[12] Corona G, Vaccher E, Sandron S, *et al.* Lopinavir-ritonavir dramatically affects the pharmacokinetics of irinotecan in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:601-12.

[13] Loulergue P, Merad M, Coriat R, *et al.* Safety of raltegravir-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving multi-kinase inhibitors. *Invest New Drugs* 2017;35:247-9.

[14] Casado JL, Machuca I, Bañón S. Raltegravir plus two nucleoside analogues as combination antiretroviral therapy in HIV-infected patients who require cancer chemotherapy. *Antivir Ther* 2015;20:773-7.

[15] Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, *et al*. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O672-9.

Vaccinations et voyages

Odile Launay, Sophie Abgrall

Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque, grippe, VZV notamment). Elles sont également à risque plus élevé d'exposition à d'autres virus (VHA et VHB en particulier). Pour les autres maladies à protection vaccinale, il n'y a pas d'évidence d'un risque accru par rapport à la population générale.
Comme dans d'autres situations d'immunodépression, il existe un risque de maladie vaccinale après vaccination par les vaccins vivants atténués, qui pourront être proposés dans certaines conditions (*tableau 1*), et 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^3 et, *a fortiori,* inférieur à 200/mm^3. La protection obtenue après vaccination est de plus courte durée et peut alors nécessiter des rappels plus fréquents que chez la personne immunocompétente [1,2].
Dans les pays de faible incidence de la tuberculose, le BCG est contre-indiqué chez les PVVIH quel que soit le statut immunitaire en raison d'un risque accru de survenue de complications.
Dans les pays de forte incidence de la tuberculose, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande que le BCG soit pratiqué dès la naissance. Cependant, en cas d'infection par le VIH confirmée par des tests virologiques précoces, la vaccination par le BCG devrait être retardée jusqu'à ce que le traitement antirétroviral (ARV) soit instauré et que le nourrisson soit confirmé immunologiquement stable (CD4 > 25 %) [3].

Tableau 1 Seuils de CD4 auxquels les vaccinations par vaccins vivants atténués sont contre-indiquées

< 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^3 pour l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte
Le BCG est contre-indiqué en France quels que soient les CD4, mais il est recommandé dans les pays de forte incidence chez l'enfant traité.

Vaccinations spécifiquement recommandées chez les PVVIH (*tableau 2*)

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, avec une mortalité élevée.
En 2019, deux vaccins sont disponibles en France : un vaccin conjugué 13 valences (PCV13, Prevenar13®) et un vaccin non conjugué 23 valences (PPV23, Pneumovax®). En

France, la vaccination pneumococcique est recommandée chez tous les PVVIH selon les schémas vaccinaux suivants :

- **pour les nourrissons et les enfants avant l'âge de 2 ans** (obligatoire en France pour les enfants nés depuis le 1er janvier 2018) : vaccination par le PCV13 : schéma 3 + 1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de PPV23 sera administrée après l'âge de 2 ans. En raison d'une moindre immunogénicité du PCV13 en cas d'immunodépression, le schéma 3 + 1 est recommandé avec un rappel à 11 mois ;
- **pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement** : vaccination par 2 doses de PCV13 avec un intervalle de huit semaines suivies d'une dose de PPV23 au moins 2 mois après la 2e dose de PCV13 ;
- **pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes** : vaccination par une dose de PCV13 suivie d'une dose de PPV23 administrée au moins 2 mois après le PCV13. Les recommandations concernant le PPV23 peuvent être différentes selon les pays en fonction de la circulation des sérotypes du pneumocoque et en raison du risque potentiel d'hyporéponse immunologique après administration du PPV23. Ainsi, en Suisse, le PPV23 n'est pas recommandé en adjonction du PCV13.

Chez les patients ayant déjà été vaccinés par le PPV23 (sans PCV13), il est recommandé un délai minimum d'un an avant de proposer une dose de PCV13. Une 2e dose de PPV23 est recommandée cinq ans après la dernière dose de PPV23.
Chez les nourrissons nés de mère infectée par le VIH, exposés mais non infectés, un risque accru de survenue d'infections bactériennes justifie un schéma de vaccination antipneumococcique 3 + 1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois [1].

Vaccination contre la grippe saisonnière par un vaccin inactivé

La grippe saisonnière n'est pas plus fréquente chez les PVVIH, mais peut entraîner des manifestations cliniques plus prolongées et augmenter le risque de complications et de mortalité [4].
La vaccination grippale annuelle est recommandée chez tous les PVVIH. Elle sera réalisée exclusivement par le vaccin inactivé chez l'adulte et les enfants de moins de 2 ans ; chez les enfants de plus de 2 ans : avec un taux de CD4 < 20 % pour les enfants entre 24 et 35 mois et < 15 % pour les enfants entre 36 et 59 mois, ou < 200/mm^3 pour les enfants de plus de 5 ans.

Vaccination contre l'hépatite B

Elle est recommandée chez toutes les personnes infectées par le VIH sans marqueur sérologique du VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et anti-HBc négatifs).
La situation d'anticorps anti-HBc isolés peut correspondre soit à une infection ancienne avec la perte des Ac anti-HBs, soit à un faux positif, ou encore à une infection occulte. On peut dans cette situation faire une recherche d'ADN du VHB et, si elle s'avère négative, proposer la vaccination. Il est possible aussi de faire une dose de vaccin, de contrôler les Ac anti-HBs à l'issue et de vacciner si les anti-HBs restent négatifs et que l'ADN du VHB est négatif.
La réponse au schéma vaccinal standard (3 doses IM) étant inférieure à celle de la population non infectée par le VIH, les recommandations françaises sont d'utiliser le schéma vaccinal renforcé comportant 4 doubles doses (soit 40 microgrammes) IM administrées à J0, M1, M2 et M6 chez l'adulte, en particulier chez les patients ayant des facteurs de

mauvaise réponse (sexe masculin, âge > 40 ans, fumeurs, charge virale VIH détectable). Ce schéma confère un meilleur taux de réponse et une plus grande durabilité de celle-ci. Une alternative est de vacciner par un schéma standard avec 3 doses à M0, M1 et M6 et faire des doses additionnelles en cas de non réponse [5].
À tout âge chez les PVVIH, il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non-réponse à la vaccination selon le schéma antérieurement proposé (Ac anti-HBs < 10 mUI/ml), des injections supplémentaires (10 microgrammes chez l'enfant, 20 microgrammes chez l'adulte) doivent être administrées.

- Chez les non-répondeurs à au moins 6 injections vaccinales et sous traitement ARV, il est proposé d'intégrer le ténofovir dans le traitement ARV du patient si ce médicament n'en fait pas déjà partie. 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 anamnestique (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 3 injections doubles doses.

Vaccinations du calendrier vaccinal en France

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 du nourrisson, le schéma est un schéma renforcé par 3 injections d'un vaccin combiné à l'âge de 2, 3 et 4 mois et rappel à 11 mois (obligatoire pour les enfants nés depuis le 1er janvier 2018). Les rappels diphtérie, tétanos, polio et éventuellement coqueluche doivent être effectués tous les 10 ans même si, pour la population générale, les rappels sont maintenant espacés à 20 ans entre 25 et 65 ans. La vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte est recommandée dans de nombreux pays et devrait être envisagée dès maintenant chez les femmes enceintes infectées par le VIH.

Vaccination contre l'hépatite A

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 (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, usagers de drogues intraveineuses et en cas de voyage en zone d'endémie) et chez tous les patients co-infectés par le VHC ou le VHB ou présentant une hépatopathie chronique. L'immunogénicité vaccinale est réduite chez les patients en cas de CD4 < 500/mm^3, nécessitant l'administration d'au moins 2 doses de vaccin avec un contrôle de la séroconversion après la 2e injection et l'administration d'une 3e dose en cas de titre d'anticorps inférieur au seuil de protection [6].

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 invasives à méningocoque (IIM)

Comme pour la population générale, une injection d'un vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 5 mois, avec un rappel à 12 et 24 mois (obligatoires chez les nourrissons nés depuis le 1er 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 méningo B seront utilisés à partir de l'âge de 1 an en cas d'asplénie fonctionnelle ou anatomique ou de déficit en complément ou en properdine.

Vaccination contre les infections à papillomavirus

La prévalence très élevée de l'infection HPV chez les PVVIH justifie leur vaccination par le vaccin nonavalent (Gardasil 9®). Il est recommandé chez les PVVIH des deux sexes jusqu'à l'âge de 26 ans par un schéma à 3 injections à M0, M2 et M6 [7] (cf. *chapitre « Papillomavirus et cancers »*)

Vaccination contre la tuberculose

En France, 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. Dans les pays à forte incidence de la tuberculose, l'OMS recommande que le BCG soit pratiqué dès la naissance. Cependant, en cas d'infection par le VIH confirmée par des tests virologiques précoces, la vaccination devrait être retardée jusqu'à instauration du traitement antirétroviral et statut immunologique stable (CD4 > 25 %) [3].

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Si les CD4 sont supérieurs aux seuils indiqués au *tableau 1*, les recommandations sont les mêmes que dans la population générale, à savoir 2 doses de vaccins pour les personnes nées après 1980 et sans antécédent documenté de rougeole.
Pour les femmes infectées par le VIH ayant des CD4 supérieurs à 200/mm^3, en âge d'avoir des enfants et dont la sérologie rubéole est négative, une injection du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole est recommandée avec un contrôle de la sérologie rubéole après vaccination. En cas de non-réponse après vaccination, une 2e injection est recommandée. Il n'y a pas lieu de faire plus de 2 injections. Chez les femmes séronégatives pour la rougeole, 2 doses seront administrées. Il faut s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et 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 2 doses de vaccin rougeole, à la condition que leurs CD4 soient supérieurs aux seuils précisés *tableau 1* [8].

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 *tableau 1*. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'argument pour recommander la vaccination systématique contre la varicelle chez l'enfant infecté par le VIH. Chez les adolescents et les adultes sans antécédent 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 :

- en cas de CD4 > 200/mm^3 et en l'absence de grossesse, 2 injections de vaccin varicelle sont recommandées avec un intervalle d'au moins un mois, avec la possibilité d'utiliser l'aciclovir en cas de varicelle post-vaccinale qui peut survenir dans environ 4 à 5 % des cas ;
- en cas de CD4 < 200/mm^3, 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 certain de varicelle, et si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm^3. Il convient, pour les femmes ayant l'intention de débuter 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 avec adjuvant 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 et en Allemagne.

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 *tableau 1*. Le titrage des anticorps antiamarile 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 **[9,10]**. Chez les patients ayant une charge virale contrôlée au moment de la vaccination, une dose de rappel à 10 ans est suffisante. Pour les autres, des rappels plus rapprochés et plus fréquents sont nécessaires.

Tableau 2 Recommandations vaccinales pour les personnes vivant avec le VIH

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	Contre-indiqués si CD4 bas (voir *tableau 1*). Pour les patients ayant moins de 200 CD4/mm^3 et une charge virale indétectable sous traitement, le rapport bénéfice-risque de la vaccination peut être considéré au cas par cas
BCG	**Contre-indiqué en France, recommandé dès la naissance dans les pays à forte incidence de tuberculose**
Rougeole-oreillons-rubéole	**Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans (obligatoire en France)** entre 12 et 24 mois : 1 dose du vaccin ROR à 12 mois et une 2^e dose entre 16 et 18 mois. **Chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans** Sérologie rougeole systématique et vaccination des patients non immuns par 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle. **Chez la femme en âge d'avoir des enfants** Sérologie rubéole systématique et vaccination des patientes non immunes par 1 ou 2 doses de vaccin ROR à au moins 1 mois d'intervalle en fonction de la sérologie rougeole (cf. *supra*), en l'absence de grossesse reporter le projet de grossesse à au minimum un mois après la 2^e dose de vaccin.
Varicelle	**Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR** **Chez les adolescents et les adultes sans antécédent de varicelle** Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns : 2 doses espacées de 4-8 semaines. **Chez la femme en âge de procréer** Reporter le projet de grossesse au minimum à un mois après la 2^e dose de vaccin.
Zona	**Non recommandé en France**
Grippe saisonnière par le vaccin vivant nasal	**Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR** **Recommandé chez tous les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.** **Chez l'enfant** – en cas de primovaccination entre les âges de 2 et 8 ans : 2 doses administrées à 1 mois d'intervalle ; – entre les âges de 9 et 17 ans et pour les rappels : 1 dose.
Fièvre jaune	**Contre-indiqué si CD4 inférieurs aux seuils précisés pour le ROR** **Obligatoire (en l'absence de contre-indication) pour les résidents du département de la Guyane et les voyageurs dans une grande partie de l'Afrique francophone.** Schéma : 1 injection
VACCINS INACTIVÉS ET SOUS-UNITAIRES	
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTCaP)	**Chez le nourrisson** : schéma renforcé par 3 injections à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois. **Rappels** à 6 ans, 11-13 ans, 25 ans puis tous les 10 ans. Rappel à envisager au cours de la grossesse.
Haemophilus influenzae de type b	**Chez le nourrisson** : schéma renforcé par 3 injections avec un vaccin combiné à M2, M3, M4 et rappel à 11 mois.

Tableau 2 (Suite)

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
Hépatite B	**Recommandé pour toutes les personnes (enfants et adultes) n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB** Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/ml. **Schéma pour l'enfant** 2 injections à dose normale espacées d'un mois, rappel 6-12 mois plus tard. **Schéma pour l'adulte** 3 injections doubles doses espacées d'un mois et 4e double dose 6 mois plus tard.
Méningocoque conjugué – C – ACYW et B	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose **À partir de l'âge de 1 an ou 2 ans (selon les AMM) si :** – asplénie ; – déficit en complément et en properdine.
Pneumocoque	**Pour tous les patients (nourrissons, enfants et adultes)** Schéma vaccinal : **Chez le nourrisson avant l'âge de 2 ans :** vaccination par le vaccin conjugué 13-valent : schéma 3 + 1 à M2, M3, M4 et un rappel à 11 mois. Une dose de vaccin polyosidique 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans. **Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans non préalablement vacciné (rattrapage) :** vaccination par 2 doses de vaccin conjugué 13 valent administrées avec un intervalle de 8 semaines suivies d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la 2e dose de vaccin conjugué 13-valent. **Chez l'enfant âgé de plus de 5 ans et l'adulte :** 1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'1 dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent. Rappel vaccin polyosidique 23-valent au moins 5 ans après la 1re dose de vaccin polyosidique 23-valent
Papillomavirus humains	Vaccinations des filles et des garçons par le vaccin nonavalent entre 11 et 26 ans. Schéma à 3 doses
Grippe saisonnière	**Pour toutes les personnes (enfants et adultes)** **Chez l'enfant** – 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.
Hépatite A	**Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) :** – en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ; – en cas d'hépatopathie chronique ; **– chez les patients à risque d'exposition : homosexuels et toxicomanes intraveineux et voyageurs en zone d'endémie.** **Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2e injection) et à 5 ans**

Voyages

Compte tenu de l'amélioration de leur qualité de vie et de leur survie « normalisée », les PVVIH voyagent de plus en plus et de plus en plus loin. Certaines restrictions d'entrée, de domiciliation ou de travail persistent dans une douzaine de pays (voir sur www.hiv-travel.org). Les voyageurs infectés par le VIH sont souvent des personnes retournant visiter leur famille, principalement dans un pays d'Afrique subsaharienne, pour des durées prolongées [11,12]. Les pathologies habituellement rencontrées sont celles de tous les voyageurs en zone tropicale en dehors du VIH, dominées par la diarrhée et les autres pathologies gastro-intestinales, les fièvres au premier plan desquelles le paludisme et les infections des voies respiratoires, les événements liées au VIH/sida étant actuellement anecdotiques [13]. Les risques infectieux inhérents à ces séjours (paludisme, fièvre jaune, méningite…) sont habituellement anticipés lors des consultations de conseil pré-voyage, sans oublier une information sur les maladies cardiovasculaires et les traumatismes, en particulier les accidents de la route, qui restent les deux premières causes de décès à l'étranger. Les voyages exposent aux rapports sexuels occasionnels (près de 20 % des voyageurs, avec des rapports non protégés dans la moitié des cas). Il faut évoquer cette question avant le voyage, proposer un dépistage des IST au retour et discuter d'une prophylaxie préexposition (PrEP) par ténofovir-emtricitabine pour les personnes non infectées par le VIH à risque.

Schématiquement, le type de voyages permet d'orienter la stratégie préventive : les voyages « touristiques » de détente, souvent de courte durée, avec peu de risque de rupture de traitement ARV, sans difficulté financière ; les voyages « religieux », à la Mecque principalement, où la vaccination contre les méningocoques de sérogroupe ACYW est requise ; les « retours au pays » des migrants originaires d'Afrique subsaharienne pour visiter leur famille, parfois en urgence dans le cadre d'un deuil, prolongés, parfois problématiques financièrement et devant être anticipés en amont du voyage à l'occasion des consultations de suivi.

L'OMS recommande une consultation médicale 4 à 8 semaines avant le départ pour chaque voyageur se rendant dans les régions tropicales. Cette consultation, outre l'administration de vaccins et la prescription d'une chimioprophylaxie antipaludique, a pour but de sensibiliser les voyageurs aux risques encourus et à leur prévention (cf. *supra*) [14].

Tout voyageur se rendant en zone intertropicale d'Asie ou d'Amérique du Sud doit donc être vacciné contre la **fièvre jaune** en absence d'immunodépression (CD4 < 200/mm^3 ou < 15 %), avec un rappel unique requis en cas de vaccination antérieure datant de plus de 10 ans. Cette vaccination, obligatoire pour l'entrée dans certains pays, doit être effectuée au mieux au moins 10 jours avant le départ pour être efficace dès l'arrivée. En cas de contre-indication absolue au vaccin de la fièvre jaune, un certificat sera délivré afin que la personne puisse voyager sans problèmes.

La vaccination contre **les infections invasives à méningocoques** avec un vaccin polyosidique méningocoque conjugué ACYW, obligatoire pour l'obtention des visas pour le pèlerinage à la Mecque, est également recommandée avant un voyage en zone d'endémie (ceinture de la méningite en Afrique) à la saison sèche en cas de contact étroit et prolongé avec la population locale.

La vaccination contre **l'hépatite A** est recommandée en absence d'immunité. Le voyage est l'occasion de mettre à jour les différentes vaccinations recommandées chez les PVVIH.

Malgré une baisse globale de l'incidence du **paludisme** et de la mortalité dans le monde depuis le début du XXIe siècle, le nombre de cas de paludisme d'importation et de formes graves augmentent dans la population générale en France. En 2017, le nombre estimé par le Centre national de référence de paludisme était de 5 300 cas, avec 367 formes graves et 12 décès. Dans 97 % des cas, il s'agit de personnes revenant d'un séjour dans un pays d'Afrique subsaharienne, et le *Plasmodium falciparum* est responsable de quasiment 90 % des cas. Ce sont les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, vivant en France ou primo-arrivantes, qui sont concernées en priorité et qui font les formes graves. Les PVVIH font plus de formes graves que les personnes non infectées, la gravité étant inversement corrélée au taux de CD4 [15].
La prévention repose sur la prophylaxie antivectorielle (moustiquaires imprégnées, répulsifs, vêtements couvrants), qui protègent aussi contre les autres maladies infectieuses transmises par d'autres moustiques (dengue, Chikungunya, Zika) et la chimioprophylaxie, qui n'est plus justifiée que pour les voyages en Afrique subsaharienne à de rares exceptions près [14].
Les différentes chimioprophylaxies sont :

- la méfloquine : 1 comprimé par semaine, à débuter 8 à 10 jours avant le départ, à prendre jusqu'à 4 semaines après le retour, non recommandée en cas d'antécédent neuropsychiatrique, épileptique, cardiovasculaire ou de traitement par éfavirenz ;
- l'association atovaquone-proguanil : un comprimé par jour, du début du voyage jusqu'à une semaine après le retour ;
- la doxycycline : un comprimé par jour, du début du voyage jusqu'à quatre semaines après le retour, la moins coûteuse, contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte, de courte demi-vie et nécessitant donc une bonne observance.

Compte tenu des interactions potentielles de la méfloquine et du proguanil avec les inhibiteurs de protéase (IP) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), la doxycycline est souvent préférée en cas de traitement boosté par le ritonavir ou le cobicistat.
Enfin, il faut anticiper les difficultés d'observance au traitement ARV et insister sur l'importance de l'indétectabilité pour ne pas transmettre au conjoint resté au pays [16]. De nombreux facteurs peuvent favoriser une observance moins bonne (statut VIH non décliné, peur de la stigmatisation, jeûne du Ramadan ou stock insuffisant de traitement pendant le séjour qui peut se prolonger…) [17]. Il est raisonnable de donner un mois de stock supplémentaire pour anticiper une rupture

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr Philippe Morlat. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[2] HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou asplèniques. Recommandations actualisées. [Internet] https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504

[3] WHO. BCG position paper. 2018. [Internet] https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg/en/

[4] 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.

[5] Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, *et al*. ANRS HB03 VIHVAC-B Trial. 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.

[6] Launay O, Grabar S, Gordien E, *et al*. HEPAVAC Study Group1. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:272-5.

[7] Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, *et al*. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2019:1-10.

[8] Su JR, Ng C, Lewis PW, *et al*. Adverse events after vaccination among HIV-positive persons, 1990-2016. *PLoS One* 2018;13(6):e0199229.

[9] Colin de Verdiere N, Durier C, Samri A, *et al.* ANRS EP46 NOVAA Group. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccine in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2018;32:2291-9.

[10] Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009;48:659-66.

[11] Pérez-Molina JA, Martinez-Perez A, Serre N, *et al*. Characteristics of HIV infected individuals traveling abroad. Results from the +REDIVI Collaborative Network. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:108-13.

[12] Sherrard AW, McCarthy AC. Travel patterns and health risks for patients infected with HIV. *Travel Med Infect Dis* 2009;7: 291-5.

[13] Pistone T, Ouattara E, Gabillard D, *et al.* Travel-related health events and their risk factors in HIV-infected sub-Saharan migrants living in France and visiting their native country: The ANRS VIHVO cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2019; 29: 40-7.

[14] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 (à l'attention des professionnels de santé). *Bull Epidémiol Hebd* 2019, hors série,

[15] Mouala C, Houzé S, Guiguet M, *et al*. Imported malaria in HIV-infected patients enrolled in the ANRS CO4 FHDH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:55-60.

[16] Gebreselassie HM, Kraus D, Fux CA, *et al*. Ethnicity predicts viral rebound after travel to the tropics in HIV-infected travelers to the tropics in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2017;18:564-72.

[17] Kankou JM, Bouchaud O, Lele N, *et al*. Factors associated with virological rebound in HIV-positive sub-Saharan migrants living in France after traveling back to their native country; ANRS-VIHVO 2006-2009 Study. *J Immigr Minor Health* 2019; Feb 22.

Conception, grossesse, parentalité

Coordination :

Roland Tubiana, Patricia Fassinou Ekouevi, Laurent Mandelbrot

Transmission du VIH de la mère à l'enfant : situation du problème dans le monde

Guillaume Breton

La prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) a été l'une des premières priorités de la lutte contre l'épidémie de VIH/sida. Les programmes de PTME comportent :

- le dépistage du VIH chez les femmes en âge de procréer ;
- les actions de prévention auprès des femmes non infectées ;
- le suivi médical et psychosocial, ainsi que le traitement antirétroviral (ARV) des femmes infectées ;
- le traitement prophylactique et le suivi médical des enfants exposés ;
- le dépistage précoce des enfants exposés et leur suivi jusqu'à la fin de l'allaitement.

L'efficacité du traitement ARV permet d'espérer l'élimination de la transmission de la mère à l'enfant du VIH, mais il existe encore de fortes disparités dans l'accès et dans l'efficacité des programmes de PTME.

Succès et disparités des programmes de PTME dans le monde

Parmi les 37 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde, 18 millions sont des femmes en âge de procréer et on estime à 1,4 million le nombre de grossesses survenant chaque année chez ces femmes [1]. Le succès des programmes de PTME est indéniable : on estime que plus de 1,4 million d'infections pédiatriques ont été évitées entre 2010 et 2018 [1], succès favorisé par l'adoption du traitement ARV pour toutes les femmes enceintes indépendamment de leur taux de CD4 (option B+ de l'Organisation mondiale de la santé – OMS, 2015) puis du traitement pour tous en 2016 [2]. Le taux de transmissions mère-enfant est passé, au plan mondial, de 20 % (10,4 % à 6 semaines et 9,8 % pendant l'allaitement) en 2010 à 12,7 % (6,7 % à 6 semaines et 6 % pendant l'allaitement) en 2017 [1].

Malgré ces progrès, 180 000 enfants sont nés avec le VIH en 2017 [1]. On estime que 54 % l'ont été car leur mère n'avait pas été traitée par ARV pendant la grossesse ou l'allaitement, 17 % en raison d'une interruption des ARV maternels pendant la grossesse, 17 % en raison d'une contamination de leur mère pendant la grossesse ou l'allaitement, 11 % en raison d'un traitement trop tardif et 1 % en raison d'un traitement insuffisamment efficace [3].

Si, au niveau mondial, 77 % des femmes enceintes vivant avec le VIH bénéficient d'un traitement ARV, les disparités régionales restent importantes : 93 % en Afrique de l'Est et du Sud, 48 % en Afrique de l'Ouest et centrale (*tableau 1*) [1]. Plus de 90 % des enfants infectés par le VIH vivent en Afrique subsaharienne. On note en particulier que les programmes de PTME sont en retard en Afrique de l'Ouest et centrale, car on y recense

37 % des infections de nouveau-nés alors que la prévalence du VIH y est beaucoup plus faible qu'en Afrique de l'Est et australe.

Tableau 1 Données sur les programmes de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) en 2017 dans le monde

Région OMS	Nombre nouvelles infections VIH pédiatriques	Proportion de femmes enceintes sous traitement antirétroviral	Proportion d'enfants ayant accès au diagnostic virologique à 8 semaines	Taux de transmission mère-enfant du VIH
Afrique de l'Est et australe	94 000	93 %	63 %	9,9 %
Afrique de l'Ouest et centrale	67000	48 %	21 %	20,2 %
Moyen-Orient et Afrique du Nord	< 500	22 %	18 %	24,7 %
Amérique latine et Caraïbes	3 500	73 %	46 %	11,4 %
Asie et Océanie	15 000	56 %	25 %	16,9 %
Total	**180 000**	**77 %**	**43 %**	**12,7 %**

Principaux obstacles dans la prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH

Les faiblesses des programmes de PTME, en particulier en Afrique de l'Ouest et centrale, résultent globalement d'une part de la faiblesse des systèmes de santé, qui ne permet pas l'accès à des services de qualité, et de l'importance de la stigmatisation liée au VIH qui, indirectement, pourrait être à l'origine de la moitié des contaminations verticales [4]. Certains points, plus spécifiques, sont à souligner :

- la faible disponibilité de services de santé sexuelle et reproductive (SSR) de qualité permettant un accès à l'information, à la planification familiale (44 % des grossesses ne sont pas planifiées) et au dépistage précoce du VIH, dont la prise en charge préconceptionnelle est associée à un meilleur pronostic pour la mère et l'enfant. L'accès aux services de SSR est particulièrement difficile pour les populations les plus exposées, les adolescentes et les travailleuses du sexe notamment ;
- le dépistage des partenaires est très insuffisant, à l'origine de primo-infections pendant la grossesse et le post-partum, en particulier dans les zones à forte prévalence. En effet, les femmes sont particulièrement vulnérables à l'infection pendant la grossesse et plus encore pendant l'allaitement, avec un risque d'acquisition du VIH multiplié par 4 [5]. Les stratégies de dépistage des conjoints lors des consultations prénatales ou par autotest VIH à domicile montrent une certaine efficacité. Il serait nécessaire de répéter le dépistage du VIH pendant la grossesse et l'allaitement ;

- la rétention dans les soins est particulièrement faible pour les femmes dont le traitement a été initié pendant la grossesse [6]. Cela justifie de mieux prendre en compte les barrières sociales et familiales et de développer des modèles de soutien adaptés tels que les groupes de femmes vivant avec le VIH ;
- l'accès à la mesure de la charge virale (CV) n'est pas suffisamment disponible pendant la grossesse et tout particulièrement en fin de grossesse [7], alors qu'il s'agit du meilleur indicateur du risque de transmission. Lorsque le risque est élevé (CV maternelle > 1 000 copies/mL dans les 4 semaines précédant l'accouchement) en raison d'un traitement trop tardif, de difficultés de suivi, d'observance ou de résistance, le traitement ARV prophylactique aux nouveau-nés exposés doit être renforcé.

La faiblesse de l'accès au diagnostic et au traitement des enfants infectés

La PTME est un continuum de soins, depuis le dépistage de la mère jusqu'au traitement de l'enfant s'il est infecté. La prise en charge des mères s'est améliorée, mais l'accès au diagnostic et au traitement des enfants exposés reste insuffisant dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest et centrale.

L'OMS recommande, chez les enfants exposés au VIH, un diagnostic précoce de l'infection VIH à 4 ou 6 semaines de vie, pour permettre une mise sous traitement des enfants la plus précoce possible, avant l'âge de 60 jours. En effet, en l'absence de traitement, les nourrissons infectés pendant la période périnatale sont à haut risque de décès pendant les deux premières années de vie (50 % de décès à 2 ans) et le pic de mortalité liée au VIH chez ces enfants survient vers l'âge de 2-3 mois, laissant une période de temps très courte pour les dépister et les traiter [8]. Cette recommandation est pourtant difficilement appliquée dans les pays à ressources limitées. En 2017, seuls 43 % des nourrissons exposés au VIH avaient bénéficié d'un test virologique à l'âge de deux mois et à peine 21 % en Afrique de l'Ouest et centrale [1]. En outre, la « cascade » du diagnostic et de la prise en charge pédiatrique est confrontée à des difficultés de rétention dans les soins à chaque étape : offre et acceptation des tests, transport et traitement des échantillons, rendu des résultats aux soignants et aux familles. Les délais sont de l'ordre de 2 à 3 mois et on estime qu'en moyenne 34 %, et jusqu'à 75 % des enfants exposés au VIH sont perdus de vue [9].

Le développement des techniques *point of care* (POC), où des diagnostics biologiques sont réalisables rapidement dans les sites cliniques par le personnel soignant, permet une diminution considérable du délai de rendu des résultats et une augmentation de la mise sous traitement ARV des enfants infectés avant le 60e jour de vie. Ils sont recommandés par l'OMS. Une étude dans 7 pays d'Afrique subsaharienne a comparé l'utilisation de POC (n = 18 220) au test diagnostique de référence dans un laboratoire centralisé (n = 2 875). L'utilisation de POC a permis d'augmenter significativement (de 43,3 % à 92,3 %) la proportion d'enfants infectés mis sous traitement ARV avant 60 jours [10]. L'implémentation de cette recommandation récente reste à réaliser effectivement dans les systèmes de santé fragiles. Elle nécessite, dans les pays à prévalence modérée de l'infection par le VIH, une intégration avec les autres besoins diagnostiques utilisant les POC, comme la tuberculose, les hépatites B et C ou le suivi de la charge virale VIH.

De plus, compte tenu du taux de transmission naturelle du VIH, de l'ordre de 35 % en l'absence de traitement ARV, et de l'accès parfois limité aux programmes de PTME, on peut estimer globalement que les 2/3 des enfants vivant avec le VIH ne sont pas

suivis dans les programmes de PTME. Le développement de stratégies spécifiques est nécessaire pour les atteindre : dépistage intrafamilial, dépistage intégré dans les programmes de tuberculose infantile ou de malnutrition où la prévalence du VIH est importante. Des stratégies efficaces et pérennes sont donc à développer pour répondre aux besoins spécifiques des différentes régions du monde.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS data 2018. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018

[2] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach -2nd ed. Geneva : World Health Organization, 2016. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[3] Mahy M. The last mile to EMTCT: Are we there yet ? AIDS conference 2018 Amsterdam.

[4] Prudden HJ, Hamilton M, Foss AM, *et al*. Can mother-to-child transmission of HIV be eliminated without addressing the issue of stigma? Modelling the case for a setting in South Africa. *PLoS One* 2017;12:e0189079.

[5] Thomson KA, Hughes J, Baeten JM, *et al*. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: A prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. *J Infect Dis* 2018;218:16-25.

[6] Tenthani L, Haas AD, Tweya H, *et al*. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women ('Option B+') in Malawi. *AIDS* 2014;28:589-98.

[7] Lesosky M, Glass T, Mukonda E, *et al*. Optimal timing of viral load monitoring during pregnancy to predict viraemia at delivery in HIV-infected women initiating ART in South Africa: A simulation study. *J Int AIDS Soc* 2017;20 Suppl 7.

[8] Bourne DE, Thompson M, Brody LL, *et al.* Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS* 2009;23:101-6.

[9] Sibanda EL, Weller IVD, Hakim JG, *et al.* The magnitude of loss to follow-up of HIV-exposed. *AIDS* 2013;27:2787-97.

[10] Bianchi F, Cohn J, Sacks E, *et al*. Evaluation of a routine point-of-care intervention for early infant diagnosis of HIV: An observational study in eight African countries. *Lancet HIV* 2019;6:e373-e381.

Transmission du VIH de la mère à l'enfant : moments, mécanismes et facteurs favorisants

Mathurin Tejiokem

Introduction

L'infection VIH de l'enfant reste une préoccupation majeure de santé publique dans le monde. Selon les estimations de l'ONUSIDA, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde en 2017, dont 1,8 million étaient des enfants de moins de 15 ans [1]. Dans les pays industrialisés, l'utilisation en routine des stratégies préventives d'efficacité prouvée a réduit drastiquement le taux de transmission mère-enfant (TME) du VIH, l'amenant à moins de 1 % [2]. Ces progrès permettent d'entretenir l'espoir d'une élimination possible de la TME du VIH également dans les pays en développement.
Afin de pouvoir éliminer la TME du VIH, la compréhension des mécanismes, des moments et des facteurs influençant cette transmission pourrait permettre une meilleure application des stratégies d'interventions efficaces disponibles, dont la portée est conditionnée par la levée des obstacles au dépistage de l'infection VIH, en particulier chez les femmes en âge de procréer : accessibilité, acceptabilité, crainte de la discrimination/stigmatisation, conséquences familiales délétères, etc.

Moments et mécanismes de transmission

La TME du VIH peut survenir à trois moments : pendant la grossesse (antepartum), au cours du travail et de l'accouchement (intrapartum) et par l'allaitement (postpartum). Il est difficile de faire la distinction entre transmission antepartum tardive et intrapartum, et entre transmission intrapartum et transmission précoce par l'allaitement. En l'absence de toute intervention chez l'enfant et chez la mère, le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant varie, selon les études, de 15 à 30 % chez les femmes non allaitantes, dont un tiers survenant au cours de la grossesse et deux tiers pendant le travail et l'accouchement. La transmission lors de l'allaitement prolongé jusqu'à l'âge de 2 ans peut augmenter de près de 15 % l'incidence de la TME du VIH [3,4]. En ce qui concerne le VIH-2, ces taux sont beaucoup plus faibles, de l'ordre de 1 à 3 %.
La plupart des données sur les moments et mécanismes de l'exposition au VIH et sa transmission à l'enfant sont issues d'études menées avant l'avènement des traitements antirétroviraux (ARV) efficaces.
L'exposition du fœtus au virus maternel peut avoir lieu par voie hématogène à travers la barrière placentaire, et par voie ascendante à partir des voies génitales. Les mécanismes physiopathologiques de TME du VIH aux différentes périodes de la grossesse ne sont pas complètement élucidés et sont probablement multifactoriels [4-7].

Pendant la grossesse, la transmission transplacentaire implique les échanges sanguins fœto-maternels, la transcytose ou la diffusion des cellules maternelles infectées à travers des brèches dans la barrière trophoblastique. La transmission par voie ascendante se produit à l'approche de l'accouchement ou pendant le travail. Une inflammation du placenta et des membranes amniotiques, qui peut être favorisée par une infection bactérienne à point de départ génital ou entérique, pourrait constituer une porte d'entrée pour les cellules maternelles infectées. La transmission au cours des deux premiers trimestres de grossesse est limitée mais possible, comme l'avaient montré des résultats positifs de PCR VIH sur les tissus lymphoïdes de fœtus issus d'interruptions médicales de grossesse au 2e trimestre chez des mères infectées par le VIH [8].

La transmission pendant le travail se fait à travers les micro-transfusions materno-foetales lors des contractions utérines, par voie ascendante à travers le col. Pendant l'accouchement, elle survient lors des contacts directs du sang (y compris lors d'une césarienne) ou des sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées avec la peau et les muqueuses de l'enfant, et/ou l'ingestion par l'enfant lors de son passage dans la filière génitale de ces sécrétions dans lesquelles le virus est présent sous forme de particules libres ou associées aux cellules maternelles.

La transmission postnatale du VIH est associée à la présence du virus libre et de cellules infectées dans le lait maternel, dont le niveau est corrélé à celui de la charge virale (CV) plasmatique. Ainsi, le risque de transmission persiste tout au long de l'allaitement, mais est particulièrement important au cours de la période précoce de l'allaitement, en raison d'une CV élevée dans le colostrum [4]. De la même façon, toute situation entrainant une CV élevée, comme une primo-infection ou l'interruption du traitement ARV au cours de l'allaitement, peut doubler le risque de transmission.

Facteurs influençant la TME du VIH

De nombreux facteurs ont été identifiés comme associés au risque de transmission. Certains de ces facteurs interviennent à tous les moments de la transmission (CV maternelle, immunodépression, ARV) et d'autres sont spécifiques à des moments précis.

Charge virale VIH plasmatique élevée

Une CV élevée est associée à une augmentation du risque de TME. Ce risque décroit avec la réduction de la CV par la prise du traitement ARV. Des cas de transmission du VIH de la mère à l'enfant ont été observés chez les femmes ayant une CV < 500 copies/ml à l'accouchement. Il a été montré que l'effet préventif des ARV résulte de leur effet sur la CV maternelle, mais également en tant que prophylaxie préexposition pour l'enfant [9]. La CV plasmatique est corrélée à celle des sécrétions du tractus génito-urinaire et du lait maternel.

Ainsi, le risque de TME est augmenté par toute condition biologique dans laquelle on observe une élévation de la CV au cours de la grossesse ou de l'allaitement, en l'occurrence la maladie au stade avancé, la primo-infection VIH ou une interruption du traitement ARV. La CV augmente également en présence d'infections opportunistes actives (tuberculose maternelle) et de certaines co-infections.

Les lésions actives d'herpès génital et de syphilis augmentent également le risque de transmission du VIH. Concernant le paludisme, le sur-risque ne serait pas lié à l'accès palustre mais au paludisme chronique avec infection placentaire (toutefois, les données sont contradictoires).

Facteurs génétiques et réponse immunitaire maternelle

Les enfants de sexe féminin ont un risque double d'infection *in utero* à la naissance par rapport aux enfants de sexe masculin. Cela serait lié à la mortalité *in utero* plus élevée chez les enfants de sexe masculin.
Certains auteurs ont évoqué le rôle des antigènes Y activant la libération de cytokines. La concordance entre les HLA de classe I de la mère et du fœtus, ainsi que la présence des allèles HLA-B*1801, HLA-B*4501, HLA-B*5802 et HLA-B35 seraient associées à une CV maternelle élevée et à une progression rapide de la maladie favorables à la TME du VIH [4,5]. En effet, les HLA de classe I participent à la régulation de la réponse des lymphocytes TCD8 cytotoxiques et interfèrent avec les récepteurs des cellules NK, pouvant expliquer la faible activité cytotoxique et suppressive des lymphocytes T CD8 anti-VIH retrouvée chez les mères transmetteuses. Selon ces auteurs, les variants VIH préférentiellement transmis à l'enfant sont ceux-là même qui échappent à la réponse cellulaire maternelle et aux anticorps neutralisants anti-VIH [5].

Facteurs obstétricaux

La relation de la prématurité, et surtout de la rupture prématurée prolongée des membranes (RPM), avec la TME du VIH a été démontrée dans plusieurs études. En effet, le risque augmente de 2 % pour chaque heure supplémentaire de durée de la RPM. De même, l'amniocentèse sans couverture ARV maternelle est associée à un risque accru de TME. À l'inverse, la césarienne programmée avant le démarrage du travail et la rupture des membranes sont associées à une diminution du risque de TME de l'ordre de 80 %. La césarienne en cours de travail ou après rupture des membranes n'a aucun effet protecteur.

Facteurs associés à la transmission postnatale

La transmission postnatale a lieu essentiellement par l'allaitement (cf. *chapitre « Allaitement »*). Les facteurs associés et augmentant le risque de transmission sont : le niveau de CV dans le lait maternel et dans le plasma, la durée de l'allaitement, la diversification de l'alimentation de l'enfant avant l'âge de 6 mois, l'absence d'éléments de réponse immunitaire spécifique contre le VIH dans les composants du lait, les mastites, les abcès ou tout autre processus inflammatoire en cours dans la glande mammaire [10].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS data 2018. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018

[2] Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, *et al*. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61:1715-25.

[3] De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, *et al*. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: Translating research into policy and practice. *JAMA* 2000;283:1175-82.

[4] Lehman DA, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol* 2007;17:381-403.

[5] Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: Pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol* 2010;37:721-37.

[6] Rouzioux C, Chaix M, Burgard M, Mandelbrot L. HIV and pregnancy. *Pathol Biol* 2002;50:576-9.

[7] Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, *et al*. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am J Epidemiol* 1995;142:1330-7.

[8] Brossard Y, Aubin JT, Mandelbrot L, *et al*. Frequency of early *in utero* HIV-1 infection: A blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS* 1995;9:359-66.

[9] Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, *et al*. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *New Engl J Med* 1996;335:1621-9.

[10] Prendergast AJ, Goga AE, Waitt C, *et al*. Transmission of CMV, HTLV-1, and HIV through breastmilk. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:264-73.

Désir d'enfant et VIH : modalités de conception et prise en charge suivant les situations des couples

Sylvie Epelboin, Roland Tubiana

Introduction

L'augmentation de l'espérance et de la qualité de vie liée à l'utilisation de traitements antirétroviraux (ARV) conduit hommes et femmes vivant avec le VIH à exprimer le souhait de fonder une famille. La réponse médicale à la réalisation par une personne infectée de son projet d'enfant, sans risque de transmission au partenaire ni de transmission mère-enfant (TME), a évolué en quatre grandes périodes. Dans les années 1980-1990, avant l'accès aux traitements efficaces, les rapports sexuels non protégés et les grossesses étaient considérés à haut risque de transmission ; ensuite, depuis les années 1996-2000, les multithérapies efficaces ont permis de réduire significativement ces risques. Puis il y a eu l'accès (restreint) aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), avec pour objectif double de contrôler le risque chez les hommes et femmes infectés par le VIH et de répondre aux problèmes d'infertilité de couple. Enfin, depuis les années 2010, la mise en évidence de la possibilité de procréation naturelle sous traitement efficace (*Treatment as Prevention* – TasP) a considérablement modifié le paradigme de la transmission et de l'accès à la parentalité.
Ces évolutions des progrès thérapeutiques et de leurs conséquences en termes de contrôle virologique prolongé, corrélées à la santé maternelle/paternelle et à la prévention de la transmission, permettent d'accompagner les projets de parentalité. Les premiers exemples de U = U (indétectable = non transmissible, en français) [1] ont été la non-transmission du VIH de la mère à l'enfant [2], puis au sein des couples sérodifférents hétérosexuels et homosexuels masculins [3-7].

Points clés de la prise en charge de couple

Les recommandations du groupe d'experts français, actualisées en 2017 [8] proposent les prérequis suivants à l'accompagnement du désir d'enfant des couples concernés par le VIH, qui peuvent être rappelés dans tous les contextes : 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 ou de la partenaire d'une personne infectée par le VIH comporte deux aspects : le partage du secret concernant l'infection à VIH 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 débuter la prise en charge du projet de parentalité précocement au cours du suivi. Dans ce contexte, le traitement ARV répond à trois objectifs : la santé à long terme de la personne vivant avec le VIH (PVVIH), la prévention de la transmission dans le couple

et, s'il s'agit d'une femme infectée, la réduction optimale du risque de TME. L'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 qu'il faut savoir diagnostiquer. Ces points fondamentaux soulignent l'importance du dépistage précoce, de l'accès au traitement puis de l'efficacité virologique prolongée de ces traitements (qui correspondent aux objectifs 90/90/90 de l'Organisation mondiale de la santé – OMS) pour les couples désirant être parents sans risques liés au VIH.

Mesures nécessaires pour accompagner le projet de parentalité : une véritable prise en charge de santé sexuelle et reproductive

Le succès du projet implique donc : le dépistage et l'information des deux partenaires du couple ; le partage du diagnostic dans le couple ; la protection du ou de la partenaire non infecté(e), s'il s'agit d'un couple séro-différent, par sa mise sous traitement ARV avant la conception ; un traitement qui soit compatible avec une grossesse et non tératogène si la femme est VIH+ (cf. *chapitre « Prise en charge des femmes enceintes infectées par le VIH »*) ; ensuite, la planification du moment de la réalisation du projet parental, en tenant compte des résultats virologiques et de la situation clinique des partenaires. Suivant les couples, la planification pourra utiliser la contraception, les préservatifs, la prophylaxie préexposition (PrEP). Elle doit comprendre le dépistage et le traitement d'éventuelles IST, à la fois cause d'infertilité et facilitant la transmission du VIH.
En cas de grossesse, si la femme est infectée par le VIH, elle sera orientée vers une prise en charge par des équipes/programmes spécialisés. En cas d'échec de la conception naturelle, l'accès à un bilan d'infertilité masculine et féminine devra être proposé (voir plus loin). Ce bilan déterminera la nécessité ou non d'une prise en charge spécialisée de type AMP. Les équipes de soignants doivent être formées à l'écoute, à l'éducation, au dépistage et aux planifications et orientations adaptées, ainsi qu'à la création d'infrastructures multidisciplinaires de diagnostic et prise en charge de santé sexuelle et reproductive.

Principaux obstacles à la réalisation du projet de parentalité dans les conditions optimales

- L'absence de dépistage du VIH ou son dépistage tardif (alors que la femme est déjà enceinte) imposent une prise en charge en urgence, avec un risque majoré d'issue défavorable pour la mère et l'enfant à naître.
- Le secret dans le couple sur le statut VIH, très fréquent, est un facteur de non-observance aux traitements et au suivi.
- La sexualité subie et les grossesses non désirées, en particulier chez les adolescentes (dans le monde, on dénombre 1 million de grossesses chez les moins de 15 ans, et les complications de la grossesse sont la seconde cause de décès chez les femmes de moins de 19 ans selon les données 2018 de l'OMS).
- Le poids de la stigmatisation et de l'absence des « futurs pères ».

- La mauvaise information sur les risques pour le couple et l'enfant à naître et les moyens de les contrôler [4,9].
- Au plan du VIH, le non-accès aux traitements ARV efficaces et /ou à la surveillance de leur efficacité, les situations d'échec thérapeutique sans modification adaptée.
- L'absence d'accès à un programme de soins intégrés en santé sexuelle et la non-prise en charge des infertilités masculines et féminines éventuelles. L'absence de dépistage et de traitement des IST est également un obstacle important au projet parental sécurisé.

Toutes ces situations sont améliorables par des programmes sanitaires adaptés d'éducation et d'accès à la santé sexuelle et reproductive pour les jeunes.

Place du bilan de fertilité et de l'AMP

Aujourd'hui, la procréation naturelle est considérée comme l'option de choix au sein d'un couple hétérosexuel stable, le risque théorique de transmission du VIH lors de rapports sans préservatif étant très faible (estimé à moins de 1/10 000) si la charge virale (CV) est indétectable au long cours (plus de 6 mois) sous traitement ARV. Aucune transmission intra-couple n'a été décrite dans les études (ni en dehors) concernant des couples séro-différents en présence d'une CV indétectable depuis plus de 6 mois au seuil de 200 copies/ml d'ARN VIH plasmatique (les transmissions du VIH constatées dans les études provenaient d'un virus phylogénétiquement différent de celui du partenaire) [6,7,10]. À cette condition principale, on ajoute : des conditions locales incluant une absence d'infection, d'inflammation et de plaie génitale chez les deux partenaires [8].
Il faut également tenir compte des conditions de fertilité ne laissant pas supposer d'obstacle majeur à la survenue d'une grossesse : très schématiquement, chez la femme, absence d'antécédents infectieux pelviens ou d'endométriose connus, cycles réguliers, âge inférieur à 35 ans. Chez l'homme, absence d'antécédents traumatiques, infectieux, familiaux ou environnementaux, ou histoire d'infertilité dans un précédent couple (autre, polygamie), pouvant faire soupçonner une altération de ses paramètres spermatiques. En pratique, il faut se préoccuper d'infertilité après une période de 12 mois de tentatives de procréation naturelle si la femme a moins de 35 ans sans facteur d'infertilité repérés, et au bout de six mois après 35 ans, la baisse de la réserve ovarienne habituelle dès cet âge étant fréquemment plus précoce en cas d'infection VIH.
En cas d'infertilité de couple établie, l'AMP, si elle est disponible et accessible, reste à ce jour un moyen sûr de procréer sans risque de contaminer son ou sa partenaire. Au moindre doute, un premier bilan de fertilité de base, associant un bilan de la réserve folliculaire ovarienne (bilan hormonal et compte folliculaire échographique), une vérification de la perméabilité tubaire et de l'intégrité utérine chez la femme, ainsi qu'un spermogramme chez l'homme, permettra dans les cas favorables d'informer les couples sur leur fertilité en leur proposant de poursuivre leurs tentatives de conception non médicalisée si le bilan est normal ou, dans le cas contraire, de leur proposer de s'engager plus rapidement dans une démarche d'AMP.

Fécondité et infection VIH chez la femme: quelles interférences ?

Chez la femme

Selon plusieurs études, les taux de grossesse sont diminués chez les femmes vivant avec le VIH, comparées aux femmes non infectées. Une altération de leur fécondité a été montrée, avec des taux de grossesse de 7,4 *versus* 15,2 pour 100 personnes-années chez des femmes non infectées VIH [11]. Une étude longitudinale menée aux États-Unis entre 1994 et 2012 chez 2414 femmes a relevé un taux de naissances vivantes significativement inférieur chez les femmes VIH+ par rapport aux VIH- dans les périodes 1994-1997 et 1997-2001, mais similaire entre 2002-2005 et 2006-2012, ce qui souligne l'importance des traitements ARV efficaces et des facteurs associés tels que CV et taux de $CD4^+/mm^3$ [12]. Les mécanismes d'interférence entre VIH et fécondité sont mal connus. L'insuffisance de réserve ovarienne prématurée (IROP) a été évoquée, car les marqueurs hormonaux et échographiques de réserve ovarienne sont souvent significativement en défaveur de la population VIH+ par rapport aux VIH- [13]. Néanmoins, cette IROP pourrait être liée au portage chronique du VIH, à sa durée, sa gravité, ou potentiellement liée aux ARV, leur dose, leur durée de prescription, au type de molécules ou d'associations, aux pathologies infectieuses ou gynécologiques associées, ou en raison d'autres IST. La diminution de fécondité pourrait également être d'origine utérine avec un défaut d'implantation embryonnaire. Il n'existe pas à l'heure actuelle de réponse formelle à ces questions.

Chez l'homme

Certaines études ont montré des altérations des paramètres du sperme de l'homme infecté par le VIH, tels qu'un volume d'éjaculat et/ou une numération totale et/ou un nombre de spermatozoïdes mobiles significativement diminués (asthénospermie) malgré un pourcentage de spermatozoïdes de formes typiques normal, mais sans diminution identifiée de la fertilité [14].

Prise en charge initiale et orientation des couples avec désir d'enfant

La prise en charge des couples vivant avec le VIH avec désir d'enfant nécessite à la fois une prise en charge préconceptionnelle du couple, avec toutes les explications, et l'évaluation de la fertilité.

En cas de procréation naturelle, la principale recommandation est d'obtenir, chez le partenaire VIH+, une CV plasmatique indétectable sous traitement au long cours (plus de 6 mois), et de vérifier les IST et les co-infections chez les deux partenaires.

Le bilan de fertilité doit être fait après 12 mois de rapports sexuels non protégés réguliers infructueux (6 mois si la femme a plus de 35 ans), ou d'emblée si l'un des membres du couples a des antécédents pouvant avoir un impact sur la fertilité.

Si le bilan de fertilité est normal, on pourra alors adopter la prise en charge résumée dans le *tableau 1*.

Tableau 1 Risques et prévention selon le membre du couple infecté

Homme VIH+/Femme VIH-	Homme VIH-/Femme VIH+	Homme VIH+/Femme VIH+
Risques des rapports conceptionnels – Transmission du VIH à la femme – ***Puis*** transmission à l'enfant (TME) – Majoré si infection pendant la conception et séroconversion maternelle	**Risques des rapports conceptionnels** – Transmission mère/enfant (TME) – Transmission à l'homme lors de la conception	**Risques des rapports conceptionnels** – Surinfection – TME
Réduction des risques – Traitement ARV homme (charge virale indétectable) – Lavage de sperme (si accès AMP) – *ARV PrEP de la femme* – *ARV post-exposition pour la femme*	**Réduction des risques** – Traitement ARV efficace de la femme avant la conception et au long cours – Auto-insémination – *ARV PrEP pour l'homme* – *ARV post-exposition pour l'homme*	**Réduction des risques** – **Traiter la femme** (pour la TME + elle-même) **et l'homme** par ARV efficace avant la conception *= PrEP + U = U* **Si les 2 reçoivent des ARV et ont une CV indétectable, le risque de transmission lors de rapports non protégés est négligeable**

Si l'homme est infecté VIH et la femme négative

Le risque est la transmission du VIH à la femme, puis de la mère au fœtus, risque alors majoré puisqu'il s'agira d'une primo-infection maternelle post-conception.
La procréation naturelle est envisageable sous ARV, dans les conditions d'indétectabilité de la CV plasmatique pendant plus de 6 mois et maintenue pendant les tentatives de conception. Plusieurs études ont montré que, chez des hommes sous traitement ARV efficace avec une CV plasmatique indétectable sous traitement, on pouvait retrouver une CV détectable dans le sperme dans 6 à 8 % des échantillons testés [15,16]. Cependant, aucune transmission sexuelle du VIH n'a été décrite ayant pour origine un homme sous traitement ARV avec une CV plasmatique indétectable. Les hypothèses retenues actuellement pour ces observations contradictoires sont (1) l'ARN du virus VIH compté dans le sperme serait celui d'un virus défectif ou non réplicatif ou incomplet ; ou (2) le virus serait présent en quantité trop faible pour générer une infection. Actuellement, il est admis que c'est le contrôle de la CV plasmatique qui détermine le risque de transmission sexuelle du VIH [5,7].
L'AMP avec « lavage du sperme » (centrifugation/sélection des spermatozoïdes) est une technique couplée à l'insémination intra-utérine (IIU) qui a fait ses preuves pour éviter tout risque de contamination [17,18]. Mais cette technique n'est pas accessible partout (elle nécessite un laboratoire de biologie de la reproduction), et elle impose une médicalisation pour la femme, qui devra alors subir une stimulation hormonale pour cibler le jour optimal de l'insémination avec les spermatozoïdes sélectionnés. Par ailleurs, elle n'est plus indiquée, hors infertilité, si le patient infecté est sous traitement efficace et ne présente aucune infection génitale.
Certaines équipes ont proposé, en cas de difficulté à contrôler régulièrement la CV du partenaire positif, de doute sur l'observance ou d'inquiétude dans le couple, d'utiliser la PrEP sous surveillance chez la femme négative pour une durée déterminée jusqu'à

obtention d'une grossesse [19]. Cette indication n'a pas été retenue en France, mais elle est proposée comme option par le *Public Heath Service* américain depuis 2014. La PrEP en continu pour la femme négative peut alors rassurer le couple et permettre une conception sans risque ; elle demande une explication claire au couple et une surveillance médicalisée régulière de la patiente sous PrEP ; elle devra être limitée dans le temps (6 à 12 mois au maximum) et interrompue en cas de grossesse.

Si la femme est infectée VIH et l'homme négatif

Le risque est celui de la transmission à l'homme au moment de la conception par rapport sexuel non protégé, et, bien sûr, de la TME du VIH.
Pour la TME, la réduction des risques est majeure lorsqu'est administré avant la conception un traitement ARV efficace correctement observé. La principale recommandation est d'obtenir une CV plasmatique indétectable jusqu'à l'accouchement puis au long cours. Il convient donc de débuter un traitement ARV pré-conceptionnel, l'adapter chez la femme en vue d'une grossesse puis le poursuivre pendant la grossesse. Par ailleurs, les vaccinations doivent être à jour, notamment pour la rubéole et la coqueluche chez la femme. Une supplémentation en acide folique et la prescription régulière de vitamine D est de rigueur chez la femme. En cas de co-infection, un traitement anti-VHC doit être entrepris avant la grossesse car contre-indiqué pendant. Pour le VHB, il faut utiliser un traitement maternel actif sur les deux virus VIH/VHB (contenant ténofovir et/ou lamivudine ou emtricitabine), et vacciner le/les partenaires.
Pour protéger l'homme négatif, le couple peut procéder, selon son souhait, soit à une procréation naturelle, si les conditions de traitement efficace de la femme sont remplies, soit à des auto-inséminations (sans risque pour l'homme). L'auto-insémination consiste à recueillir le sperme dans un réceptacle (ou dans un préservatif sans spermicide en cas de rapport protégé), à le récupérer dans une seringue de 20 ml sans aiguille et à le déposer au fond du vagin. Cette procédure s'effectue par le couple à la maison et sans médicalisation, mais elle doit être accompagnée d'une information pour détecter la période de l'ovulation. Cette technique est de moins en moins indiquée, mais peut être proposée et expliquée en cas de doute sur le contrôle virologique prolongé.

Si les deux membres du couple sont infectés VIH

Le risque théorique serait la surinfection de l'un par l'autre. Risque éventuel de surcontamination lorsque l'un des membres présente une réplication virale importante (échec thérapeutique) et avec des souches virales résistantes. La procréation naturelle reste l'option de choix lorsque les deux conjoints sont traités et ont une CV plasmatique indétectable. La protection est double dans ce cas pour chacun(e), car le traitement contrôle la CV (U = U) de chacun et fait office de PrEP si l'autre présente une CV détectable.

L'AMP en contexte viral

L'AMP peut être proposée aux couples dont l'un des membres (ou les deux) est infecté par le VIH et/ou par le virus de l'hépatite B ou C. Dans ces indications, le recours à l'AMP

est destiné à leur permettre d'avoir un enfant dans les meilleures conditions, tout en protégeant le conjoint et l'enfant de la contamination, et/ou à traiter leur infertilité. Ces activités sont réalisées en toute sécurité dans des centres ayant mis en place des procédures et des circuits adaptés. Le choix de la technique dépend des bilans de fertilité du couple et du statut VIH du partenaire infecté. Cependant, il faut rappeler qu'il s'agit pour le couple d'un parcours long, médicalisé et coûteux, nécessitant des équipes et des infrastructures spécialisées non accessibles universellement.
Schématiquement :

- si l'homme est VIH+, on utilisera le sperme sélectionné (lavage) en IIU, ce qui implique une médicalisation pour la femme (négative ou positive, fertile ou non) ;
- si l'homme est négatif et fertile et la femme VIH+ avec un problème de fertilité de type tubaire : fécondation *in vitro* (FIV) ;
- si la femme est infertile et que l'homme a des anomalies spermatiques : IIU ou FIV avec ICSI (FIV avec micro-injection des spermatozoïdes) selon le degré de sévérité des anomalies, quel que soit le statut VIH ;
- les autres indications seront posées par les spécialistes suivant les indications classiques d'AMP en fonction des bilans.

Encadrement

Tout centre d'AMP impliqué dans le risque viral doit justifier d'une équipe pluridisciplinaire constituée d'une équipe clinique-biologique et psychologique, d'un virologue et d'un infectiologue, dans le cadre du risque viral VIH, ainsi qu'un hépatologue pour les hépatites. Une réunion multidisciplinaire de validation des dossiers doit être régulièrement organisée avec les avis de chaque spécialiste sur chacun des couples. Le traitement des gamètes dans le circuit viral se fait au sein d'un laboratoire spécifique avec des postes de travail et du personnel habilité dédiés, de façon à dissocier du circuit habituel le traitement des prélèvements, gamètes et embryons qui comportent un risque viral [20].

Conditions actuelles de prise en charge en AMP dans le contexte viral en France

Les AMP dans le contexte VIH représentaient 0,3 % des tentatives d'AMP intraconjugales en France en 2016, et l'activité d'AMP pour les patients infectés par le VIH diminue progressivement. L'AMP est plus souvent proposée pour répondre à un problème d'infertilité que pour éviter le risque de transmission virale au conjoint ou à l'enfant.

Pour l'homme ou la femme infecté(e)

Il/elle doit être traité(e) pour son infection VIH pendant toute la durée de la prise en charge en AMP. Le rythme de surveillance du taux de lymphocytes T CD4 et de la CV plasmatique doit être trimestriel pendant la prise en charge. En pratique, avant toute AMP, la CV doit être indétectable depuis au moins 6 mois, et le taux de lymphocytes T CD4 > 200/mm^3 au cours de deux bilans espacés d'au moins 3 mois et dans les 6 mois qui précèdent l'AMP. Le/la patiente doit être indemne de pathologie(s) grave(s) et évolutive(s). Dans les cas exceptionnels où l'infection n'est pas traitée ou que la CV n'est pas strictement indétectable bien qu'elle soit stable et contrôlée, la prise en charge en AMP est discutée par l'équipe pluridisciplinaire au cas par cas.

Pour le/la partenaire non infecté(e)

Une sérologie VIH doit être faite au plus tôt dans les 15 jours qui précèdent la tentative d'AMP et, au plus tard, le jour de la ponction ovocytaire ou de l'insémination. Le dépistage doit être renouvelé à 1 mois, 3 mois et 6 mois chez la conjointe d'un homme infecté après la ponction ou l'insémination et, le cas échéant, en période périnatale.

Populations particulières en demande d'AMP dans le contexte viral

L'expérience de suivi de personnes, notamment de femmes, ayant un projet d'enfant en contexte viral VIH met parfois en exergue des parcours de vie douloureux, grossesses précoces, viols, violence de la découverte et de l'annonce de l'infection VIH, notamment chez des femmes originaires d'Afrique subsaharienne de migration récente [21]. Chez ces femmes, les spécificités sont tout d'abord médicales (fréquence des pathologies tubaires post-infectieuses mais aussi utérines), avec pour conséquence une fréquence accrue d'interventions gynécologiques pour plastie tubaire, grossesses extra-utérines, myomectomie, etc. Le contexte du projet d'enfant est également souvent particulier, intégrant une perspective de revanche sur la honte, la discrimination, ces femmes étant ou ayant été doublement stigmatisées car à la fois stériles (même secondairement) et vivant avec l'infection VIH, encore porteuse de tant de symboliques péjoratives. La venue de l'enfant est projetée comme la rupture de ce cercle dévalorisant parfois attribué, selon les systèmes de pensée culturelle, à un envoûtement magique ou une agression sorcellaire, censées être les causes du sida et de la stérilité ; elle est envisagée en juste retour comme une réinsertion au sein de la famille. Le fait de devenir parent serait alors souvent la seule voie de rupture d'isolement et de légitimité sociale pour les femmes.

Les résultats de l'AMP en contexte viral VIH

Les résultats s'apprécient en termes de grossesse et naissance par tentative d'AMP, et cumulés.

Résultats en insémination intra-utérine (IIU)

- IIU chez des couples séro-différents pour le VIH : homme infecté, conjointe négative

Les taux de grossesse par IIU pour les couples séro-différents pour le VIH dont l'homme est infecté sont globalement satisfaisants, la plupart de ces couples ayant recours aux IIU ne présentant pas d'infertilité. En France, en 2015, les taux de grossesse évolutive et d'accouchement par cycle d'IIU lorsque l'homme est VIH+ étaient de 20,9 % et 19,4 % respectivement *versus* 10,2 % et 10,0 % pour la population générale. La littérature retrouve des résultats similaires [18,22,23]. Aucun cas de transmission du VIH à la mère ou à l'enfant n'a été rapporté.

- IIU chez des couples séro-différents pour le VIH : femme infectée, conjoint négatif

Dans le cas de couples où la femme est seule infectée, le taux d'accouchement est nettement inférieur à celui de couples où l'homme est infecté, soit 9,1 % (3/33), comparable à celui de 10 % pour la population sans infection VIH. Une méta-analyse publiée en 2014 rapportait un taux de grossesse par cycle d'IIU de 14 % (IC 95 % = 0,04–0,29) [22].

Résultats en fécondation in vitro standard (FIV) et par micro-injection (ICSI)

Les résultats sont là encore exprimés par les taux d'implantation, de grossesse échographique et de naissance vivante. Pour mémoire et comparaison, les taux de grossesse échographique et d'accouchement pour l'année 2015 en France en AMP (toutes indications hors don de gamètes) étaient respectivement de 24,5 % et 20,0 % en FIV, 25,2 % et 20,7 % en ICSI, et 22,9 % et 17,5 % en transfert d'embryons congelés (TEC).

- FIV chez des couples séro-différents pour le VIH : homme infecté, conjointe négative

Quand l'homme est infecté par le VIH, les résultats par FIV et ICSI dans la littérature sont satisfaisants et sensiblement identiques à ceux de la population non porteuse du VIH. Le portage chronique du VIH ou le traitement ARV ne semblent pas avoir d'impact sur les capacités de fécondance du sperme lorsque l'infection VIH est bien contrôlée. Dans une revue reprenant 40 études chez des couples séro-différents dont l'homme est infecté, le pourcentage de couples obtenant une grossesse après FIV ou ICSI atteignait même 58,1 % (IC 95 % = 55,0 %–61,1 %) [23]. Aucun cas de transmission sexuelle ou de transmission materno-fœtale n'a été rapporté.

- FIV chez des couples séro-différents : femme infectée, conjoint négatif

Les données des études montrent des résultats contradictoires [24,25], mais le plus souvent péjoratifs. Les femmes vivant avec le VIH présentent souvent une authentique infertilité, le plus souvent d'origine tubaire. Dans une étude, 82 femmes infectées par le VIH-1 avaient des paramètres de réserve ovarienne comparables à ceux de 82 femmes non infectées appariées sur l'âge, la parité, la cause de l'infertilité, le rang de tentative et la technique d'AMP utilisée. La réponse ovarienne à la stimulation était identique chez les cas et les témoins. Par contre, les taux de succès étaient significativement inférieurs dans le groupe VIH+, qu'il s'agisse du taux d'implantation (10 % *versus* 21 %, p = 0,022), du taux de grossesse par ponction d'ovocytes et par transfert d'embryons (respectivement 12 % *versus* 32 %, p = 0,006 et 14 % *versus* 33 %, p = 0,017), et finalement de naissance vivante par transfert (7 % *versus* 19 %, p = 0,022). La différence restait significative après ajustement sur les facteurs ciblés comme biais de confusion potentiels [13]. Ces résultats, peu encourageants, rejoignent ceux de la revue de la littérature internationale [22].

Une étude cas-témoins retrouvait la même différence en défaveur des femmes VIH+, sauf lorsqu'elles avaient bénéficié d'un don d'ovocytes. Ceci soulève l'hypothèse d'une altération de la qualité des ovocytes exposés au virus et aux traitements, et par ricochet l'impact général de la durée d'exposition à l'infection et aux ARV sur les résultats de l'AMP. À ce jour, l'impact spécifique de telle ou telle classe thérapeutique n'a pas été investigué. Une autre étude montrait des résultats différents selon l'âge de la femme [25]. À l'inclusion, 92 % des femmes étaient traitées par ARV et toutes avaient une CV indétectable. Les femmes VIH+ âgées de moins de 35 ans avaient des résultats comparables à ceux des femmes VIH- tandis que, au-delà de 35 ans, le taux de naissance vivante était significativement inférieur à celui des femmes VIH-. L'âge des femmes au moment de la prise en charge en AMP est donc un facteur pronostique intervenant dans les résultats.

Au total, les résultats en FIV et ICSI semblent plutôt défavorables pour les couples dont la femme est infectée par le VIH. Les taux de grossesse sont significativement plus bas, que la femme soit ou non traitée par ARV, et l'âge de prise en charge conditionne le pronostic.

Compte tenu de ces résultats médiocres, il semble licite d'ouvrir la possibilité de préservation ovocytaire de précaution aux femmes séropositives pour le VIH présentant des critères de stabilité immuno-virologique avant 35 ans, lorsque leur situation personnelle ne leur permet pas d'initier une grossesse. Cette préservation de la fertilité par vitrification ovocytaire permettrait à certaines femmes de ne pas échouer dans un projet d'enfant plus tardif, quand la baisse de leur réserve ovarienne serait effective.

Conclusion

À l'ère des traitements ARV efficaces, le sujet du désir d'enfant sans risque de transmission au partenaire et à l'enfant à naître doit être abordé car des propositions adaptées à la situation individuelle et de couple sont possibles. Le plus souvent, c'est la procréation naturelle sous traitement. Afin d'optimiser la réponse médicale, cette question doit faire partie des discussions dès le début du suivi, dans le cadre d'une normalisation de la vie avec le VIH sous traitement, et les possibilités de projets d'avenir accompagnés doivent être envisagées.
Les freins à cette normalisation restent nombreux : le secret dans le couple et le non-accès à des services de santé sexuelle et reproductive, liés à la discrimination et à l'absence d'équipes dédiées, en sont des exemples forts. L'accès aux techniques d'AMP est possible sans risque lorsque des équipes spécialisées sont accessibles, mais il est de plus en plus réservé aux indications d'infertilité masculine ou féminine qu'il ne faut pas méconnaître. Ces indications sont devenues les mêmes que pour les personnes non infectées par le VIH si l'infection est contrôlée durablement. Les résultats d'un accès apaisé à la parentalité seront d'autant meilleurs que la femme infectée par le VIH sera plus jeune, aura accès à une planification consentie, à une prise en charge de couple et que, pour l'homme ou la femme concernée, l'infection VIH sera contrôlée durablement sous ARV.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] The Lancet HIV. U = U taking off in 2017. *Lancet HIV* 2017;4:e475.

[2] Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, *et al*. ANRS-EPF Study Group. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015;61:1715-25.

[3] Attia S, Egger M, Müller M, *et al*. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: Systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-404.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al*. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): Final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393:2428-38.

[8] 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 – Chapitre Désir d'enfant et grossesse, 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[9] Mujugira A, Celum C, Coombs RW, *et al.* HIV transmission risk persists during the first 6 months of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:579-84.

[10] Bavinton B, Pinto A, Phanuphak N, *et al.* Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: An international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e438-47.

[11] Massad LS, Springer G, Jacobson L, *et al*. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *AIDS* 2004;18:281-6.

[12] Haddad LB, Wall KM, Mehta CC, *et al.* Trends of and factors associated with live-birth and abortion rates among HIV-positive and HIV-negative women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:71.e1-16.

[13] Stora C, Epelboin S, Devouche E, *et al.* Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: A case-control study. *Fertil Steril* 2016;105:1193-201.

[14] Bujan L, Sergerie M, Moinard N, *et al.* Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under antiretroviral treatment. *J Androl* 2007;28:444-52.

[15] Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: Review and implications of empirical findings. *Sex Transm Dis* 2008;35:55-60.

[16] Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, *et al*. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002–2011 survey. *AIDS* 2012;26:971-5.

[17] Nicopoullos JDM, Almeida P, Vourliotis M, *et al*. A decade of the United Kingdom sperm-washing program: Untangling the transatlantic divide. *Fertil Steril* 2010;94:2458-61.

[18] Semprini AE, Macaluso M, Hollander L, *et al*. Safe conception for HIV-discordant couples: Insemination with processed semen from the HIV-infected partner. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:402.e1-e9.

[19] Aaron E, Cohan D. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV transmission to women. *AIDS* 2013;27:F1-5.

[20] Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation. [Internet] https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=3230C8659705F9AF6E161C25D401680A.tplgfr30s_2?cidTexte=JORFTEXT000018829426&dateTexte=20170913

[21] Epelboin S. Spécificité du parcours d'Assistance Médicale à la Procréation chez les couples originaires d'Afrique subsaharienne en situation migratoire en France. In : Bonnet D, Duchesne V (dir.). Procréation médicale et mondialisation, expériences africaines. Paris : L'Harmattan, 2016. pp. 139-160.

[22] Barnes A, Riche D, Mena L, *et al*. Efficacy a-nd safety of intrauterine insemination and assisted reproductive technology in populations serodiscordant for human immunodeficiency virus: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102:424-34.

[23] Zafer M, Horvath H, Mmeje O, *et al*. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;105:645-655.e2.

[24] Vankerkem P, Manigart Y, Delvigne A, *et al*. In vitro fertilization when men, women, or both partners are positive for HIV: A case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:1493-507.

[25] Nurudeen SK, Grossman LC, Bourne L, *et al.* Reproductive outcomes of HIV seropositive women treated by assisted reproduction. *J Womens Health* 2013;22:243-9.

Prise en charge de la grossesse chez une femme vivant avec le VIH

Laurent Mandelbrot, Jeanne Sibiude

Chez une femme infectée par le VIH, la grossesse concerne à la fois sa propre santé et celle de l'enfant à naître. La prise en charge repose sur le dépistage et le traitement précoce, idéalement avant même le début de la grossesse. Le contrôle de la charge virale par un traitement antirétroviral (ARV) permet de supprimer la transmission mère-enfant (TME), ainsi que la transmission sexuelle, et de préserver la santé de la femme elle-même.

Il s'agit de grossesses à risque relevant d'une prise en charge adaptée. Le choix de médicaments doit tenir compte des bénéfices et risques particuliers. Du fait de l'évolution des connaissances, les recommandations évoluent, et les avis d'experts ne sont pas identiques selon les pays [1]. Dans l'ensemble, l'approche est programmatique dans les pays du Sud [2], alors qu'en France et dans les autres pays à niveau de vie élevé [2,3], les recommandations insistent sur le suivi pluridisciplinaire individualisé des femmes infectées.

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH

Dépistage

La prévention de la transmission mère-enfant (PTME) repose sur le dépistage. À l'ère des ARV efficaces, la première cause de TME est l'ignorance, chez la femme, de son infection VIH. Même en France, où la sérologie VIH est réalisée dans plus de 80 % des grossesses, la majorité des (rares) cas de TME est due à l'absence de dépistage ou à une primo-infection pendant la grossesse. La sérologie VIH doit être prescrite systématiquement en début de grossesse ; ce dépistage doit s'accompagner d'une information, et la femme a le droit de le refuser.

Les recommandations françaises sont de renouveler le dépistage au 6e mois en cas de risque particulier de primo-infection pendant la grossesse, notamment partenaire séropositif ou multipartenariat. À l'arrivée en travail, un test rapide de dépistage est recommandé en cas de facteur de risque accru ou si la femme n'a pas bénéficié d'un test pendant la grossesse.

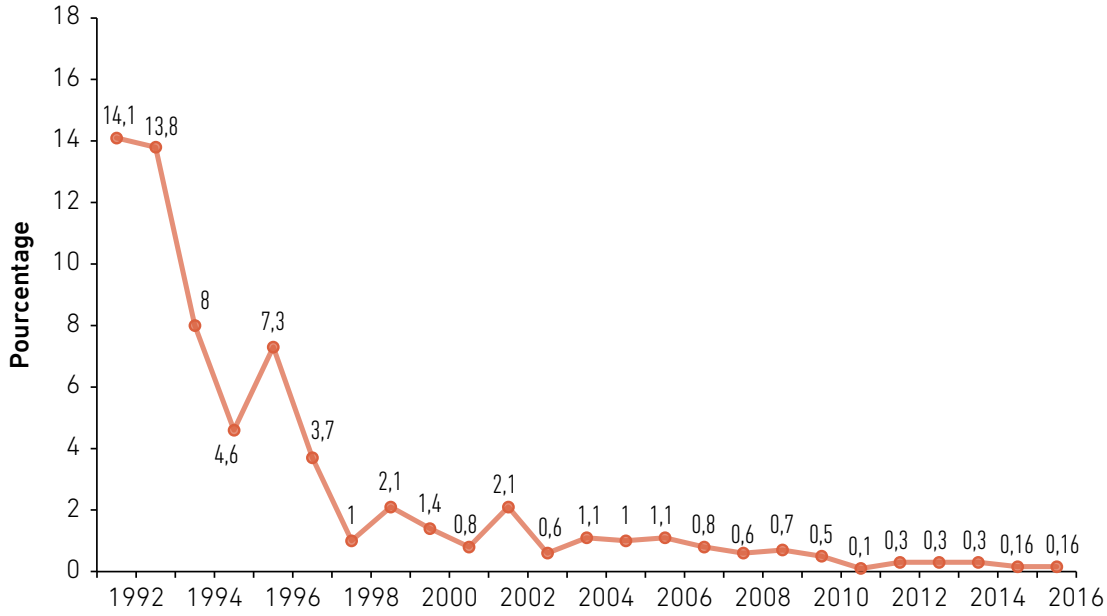
Le dépistage doit être prescrit aux futurs pères et aux partenaires sexuels des femmes enceintes.

Prévention optimale de la transmission mère-enfant

En l'absence de prévention, le taux de TME du VIH-1 est de 15-20 %, et jusqu'à 25-45 % en cas d'allaitement. Grâce aux traitements ARV, ce taux est inférieur à 0,3 % en France (*figure 1*), et les progrès sont notables dans les pays à faibles ressources grâce à l'accès aux ARV (*figure 2*). Chez les femmes suivies et traitées pendant leur grossesse, quelques

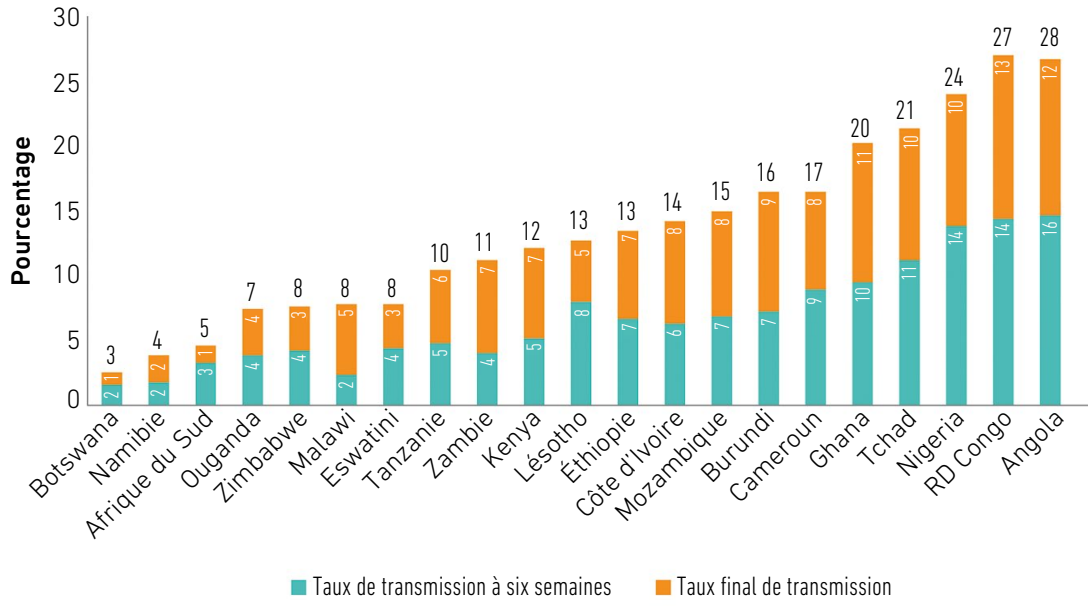
cas résiduels de transmission persistent. On en connaît les principaux facteurs de risque : défauts d'observance, début de traitement tardif, accouchement prématuré.

Figure 1 Évolution du taux de transmission mère-enfant du VIH-1 en France



Source : cohorte EPF, ANRS.

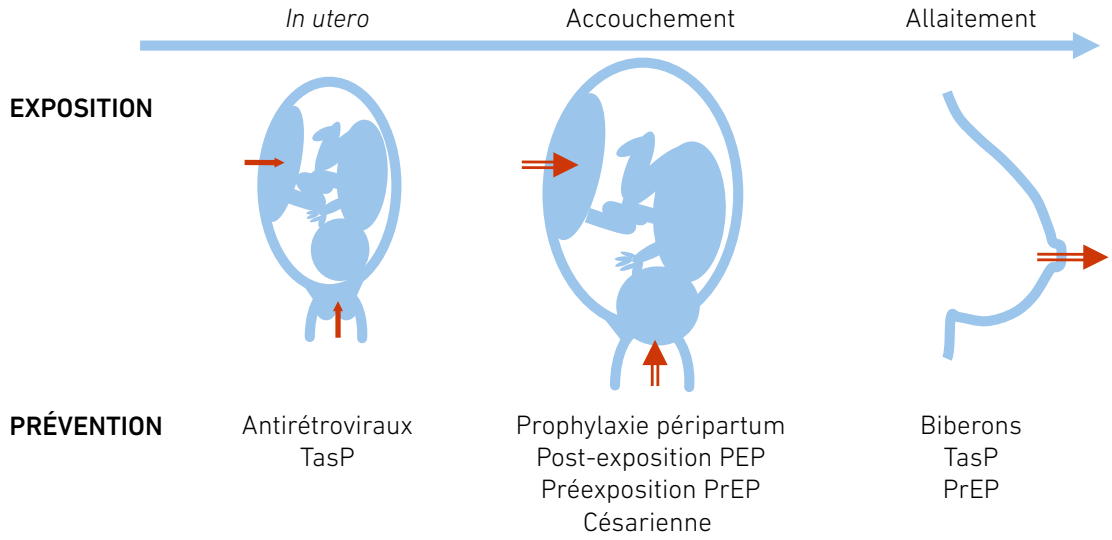
Figure 2 Taux de transmission mère-enfant du VIH-1 dans 21 pays d'Afrique à 6 semaines de vie et à distance, en 2019



Source : estimations ONUSIDA 2019.

L'efficacité de la prévention est liée au succès virologique. Il n'y a pas de transmission lorsque le traitement ARV a débuté avant la grossesse et que la charge virale (CV) est inférieure à 50 copies/ml à l'accouchement [4]. Le risque augmente si le traitement commence tardivement et/ou si la CV est mal contrôlée.
On dispose de trois volets pour la PTME (*figure 3*). Le traitement pendant la grossesse correspond au TasP (*Treatment as Prevention*), volet le plus efficace (cf. U = U). Le traitement à l'accouchement constitue pour l'enfant une prophylaxie préexposition (PrEP). Le troisième volet est la prophylaxie post-exposition chez le nouveau-né.
En l'absence de traitement ARV pendant la grossesse, ou si la charge virale est mal contrôlée, la césarienne programmée à membranes intactes diminue la transmission, de même que la prophylaxie à l'accouchement et chez le nouveau-né. Les deux ARV qui ont été largement étudiés en prophylaxie *per-partum* sont la zidovudine (AZT) et la névirapine. Par ailleurs, un traitement ARV maternel qui traverse bien le placenta constitue une PrEP pour le fœtus.

Figure 3 Moments et mécanismes de la transmission mère-enfant du VIH et moyens de prévention



Antirétroviraux et grossesse

Efficacité sur la PTME

Le traitement ARV est le pilier de la PTME : il permet d'obtenir une CV indétectable le plus tôt possible pendant la grossesse, puis de la maintenir jusqu'à l'accouchement et le *post-partum*. Pour la PTME, la supériorité des combinaisons ARV puissantes, par rapport aux monothérapies ou bithérapies d'inhibiteurs nucléosidiques, est démontrée par des études de cohorte et des essais randomisés. Dans l'essai Promise, conduit en Afrique et en Inde, le taux de transmission était de 0,5 % dans le groupe trithérapie *versus* 1,8 % dans le groupe monothérapie d'AZT [5].
En revanche, parmi les traitements ARV actuels, aucun n'a démontré de supériorité pour la PTME : c'est donc la limitation des effets indésirables qui conduit à conseiller certains traitements plutôt que d'autres. Les prescripteurs doivent trouver un

compromis entre les molécules anciennes et bien connues et les plus récentes, prometteuses mais non encore étudiées pendant la grossesse.

Quels sont les effets indésirables ?

Les effets indésirables concernent les issues de grossesse ou l'impact sur les nombreux enfants exposés non infectés, à court, moyen et long terme.

Issues de grossesse

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'Enquête périnatale française (EPF), le double du taux habituel en France. Cette augmentation est associée à la mise en œuvre de multithérapies, en comparaison avec les monothérapies et bithérapies d'INTI utilisées auparavant [6].

L'association avec le traitement ARV ressort dans de très nombreuses études, même après ajustement sur le déficit immunitaire et d'autres facteurs connus. En effet, il existe de nombreux facteurs de risque dans cette population : précarité, stigmatisation, problèmes d'ordre psychosocial. Avec une particularité pour les femmes d'origine africaine, qui présentent une morbidité obstétricale plus élevée que d'autres populations. L'essai randomisé Promise [5] a mis en évidence une augmentation du taux de prématurité avec l'utilisation de trithérapies comportant du lopinavir/ritonavir, par rapport à une PTME en monothérapie d'AZT, ainsi qu'une augmentation de la prématurité sévère chez les femmes traitées par trithérapie avec ténofovir (TDF) *versus* trithérapie avec AZT.

En France, il n'a pas été trouvé de risque accru de mort fœtale ni de retard de croissance intra-utérine chez les enfants exposés aux ARV [7], contrairement à ce qui a été rapporté dans des cohortes dans certains pays [8]. Cela pourrait être lié aux différences de moyens sanitaires, d'organisation des soins et de suivi des grossesses selon les régions du monde.

La plupart des études de cohorte ne montrent pas d'association entre les traitements ARV et la survenue de pathologies fréquentes de la grossesse, notamment le diabète gestationnel, l'HTA gravidique et la pré-éclampsie.

Les effets indésirables non obstétricaux chez la femme sont les mêmes que ceux qu'on observe en dehors de la grossesse. Toutefois, on a constaté une incidence élevée d'élévation des transaminases chez les femmes traitées par des combinaisons contenant des inhibiteurs de protéase (IP), qui atteint 16,7 % (959/5 748 grossesses), l'incidence des cytolyses sévères (grade 3-4) étant de 2 % (112/5 748) [9]. Avant d'incriminer le traitement ARV, il faut éliminer les nombreux diagnostics différentiels, en particulier la pré-éclampsie et la cholestase gravidique.

Concernant l'AZT, ses effets indésirables sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse, notamment anémie et neutropénie. L'abacavir ne majore pas le risque d'hypersensibilité (après exclusion des femmes porteuses de l'allèle HLA-B*5701).

Pour les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI), les seules données disponibles portent sur la névirapine et l'éfavirenz ; il n'existe aucune étude à ce jour sur la tolérance de la rilpivirine ou de l'étravirine chez la femme enceinte. La névirapine comporte des risques de toxidermie et d'insuffisance hépatique aiguë lors de l'introduction du traitement (hors monodose). Pour l'éfavirenz, il n'existe pas de données indiquant que la grossesse augmente ou non le risque d'effets indésirables, notamment psychiatriques.

Toxicité chez l'enfant

- Passage transplacentaire

Lors des premières PTME par AZT et par névirapine, le passage transplacentaire était un élément important de l'efficacité de cette prophylaxie. Toutefois, l'exposition aux médicaments *in utero* peut être à l'origine d'effets indésirables chez le fœtus [10]. 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. Les IP boostés par le ritonavir ont dans l'ensemble un passage transplacentaire assez faible, atteignant dans le sang fœtal 15 à 20 % des concentrations maternelles (lopinavir, indinavir, atazanavir, darunavir), avec des variations interindividuelles importantes. Les inhibiteurs de l'intégrase (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir) semblent mieux traverser le placenta.

- Tératogénicité

Le risque de malformations existe, mais n'est pas au premier plan. L'éfavirenz a été associé à un risque élevé de défaut de fermeture du tube neural chez le singe, et les données de la cohorte EPF montrent une augmentation significative d'anomalies du système nerveux central en cas d'exposition à l'éfavirenz au premier trimestre [11]. Ce résultat est contesté par d'autres données, et semble infirmé par la grande étude prospective Tsepamo au Botswana [12]. Dans l'EPF, il y a aussi une augmentation des cardiopathies congénitales associées à l'exposition à l'AZT [13]. Malgré des tests de tératogénicité positifs chez l'animal pour le ténofovir et l'abacavir, les études de cohorte et les registres ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif. Dans une seule étude de cohorte, l'atazanavir au 1er trimestre était associé à une augmentation de malformations cutanées et musculo-squelettiques [14] ; cette association n'a jamais été retrouvée dans des études animales ni dans d'autres études de cohorte à ce jour. Enfin, l'étude Tsepamo au Botswana a mis en évidence une association qui demeure significative entre l'exposition au dolutégravir à la conception et la survenue de cas de non-fermeture du tube neural : 3 pour mille naissances *versus* 1 pour mille chez les enfants exposés à des traitements ne contenant pas de dolutégravir [12].

- Perturbations cliniques et/ou biologiques à la naissance

Leur survenue peut être anticipée au regard des toxicités connues pour chaque molécule lors de son usage hors grossesse. Toutefois, des effets biologiques d'intensité plus marquée ou inattendus peuvent être observés du fait de l'immaturité physiologique du fœtus et du nouveau-né et des modifications pharmacodynamiques liées à la grossesse. Ainsi, l'anémie macrocytaire – principal effet secondaire attendu de l'AZT – est fréquente chez le nouveau-né exposé *in utero*. L'hyperlactatémie asymptomatique survient chez environ 1/3 des enfants, témoignant d'une altération mitochondriale induite par l'AZT. La toxicité mitochondriale fœtale et néonatale de l'AZT a fait l'objet d'une attention particulière [15]. Elle est confirmée dans des modèles de culture cellulaire et des modèles animaux. L'impact des autres INTI est moins bien connu. Dans certaines études, le TDF est associé à une diminution de la densité minérale osseuse à la naissance [16], mais 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 sa toxicité rénale éventuelle. Les risques du traitement par TDF pendant la grossesse ont fait l'objet de deux méta-analyses [17,18], dont les conclusions sont globalement rassurantes. En revanche, il n'y a pas de données sur le TAF (ténofovir alafénamide).

Des effets inattendus, non décrits hors grossesse, sont aussi possibles. Des dysfonctions surrénaliennes ont été décrites chez des enfants après exposition en *pre-* et *post-partum* au lopinavir/ritonavir, mais pas après une exposition uniquement *in utero*.

- Mortalité périnatale et postnatale

Dans une méta-analyse **[17]**, il ressortait un risque de mortalité néonatale après exposition *in utero* à une trithérapie lopinavir/ritonavir avec TDF *vs* lopinavir/ritonavir avec AZT (RR = 5,65 ; IC 95 % : 1,70-18,79), en partie lié à un taux accru de prématurité sévère dans le groupe TDF. Ces données troublantes sont issues d'Afrique et d'Inde, dans un contexte de mortalité périnatale et infantile élevée.

- Impact à long terme

La plupart des toxicités sont réversibles à l'arrêt de l'exposition au médicament, mais pas toutes. L'identification d'éventuels effets à long terme – indécelables cliniquement à la naissance – est la question la plus difficile. L'AZT et plus généralement les analogues nucléosidiques, qui possèdent tous, à des degrés divers, une capacité d'intégration dans l'ADN mitochondrial et nucléaire humain, ont une génotoxicité potentielle. Une expansion clonale des mitochondries altérées est décrite au cours du suivi, potentiellement à l'origine d'effets retardés de l'exposition *in utero.*

- Encéphalopathie et dysfonction mitochondriale persistante

La description d'enfants présentant tous les symptômes cliniques, biologiques et radiologiques d'une maladie mitochondriale constitutionnelle date de la fin des années 1990. Dans la cohorte EPF, l'incidence de ces maladies était de 0,3 %, contre 1/10 000 enfants dans la population générale.

- Altération de la fonction myocardique

Des travaux de la cohorte française EPF, ainsi que des travaux américains, ont décrit des modifications de la fonction myocardique chez des enfants et des adolescents exposés *in utero* à l'AZT, sans traduction clinique. Cette atteinte a été également observée à l'échographie anténatale par une équipe espagnole. L'effet est plus marqué chez les filles, comme pour la toxicité cardiaque aux anthracyclines.

- Altération de l'hématopoïèse

Les enfants exposés à l'AZT présentent, à l'âge de 2 ans (et pour certain jusqu'à 8 ans), des taux légèrement, mais significativement, plus faibles de polynucléaires, lymphocytes et plaquettes que les enfants non exposés. Cette atteinte signe une altération de la cellule souche hématopoïétique, qui a été retrouvée sur le sang de cordon, avec notamment un taux de cellules aneuploïdes augmenté. Avec le TDF, une modification de l'expression des gènes de réparation de l'ADN est constatée, mais de moindre ampleur. Un risque augmenté de cancer dans l'enfance a été démontré après exposition *in utero* à la didanosine, mais il n'a été rapporté pour aucun autre ARV à ce jour.

Prise en charge pratique de la grossesse chez une femme porteuse du VIH

Recommandations universelles

Toute femme vivant avec le VIH-1 doit bénéficier d'un traitement au long cours, débuté le plus tôt possible et poursuivi après l'accouchement. Le choix du traitement doit respecter les règles d'efficacité et de tolérance, en privilégiant pour la première ligne de traitement les médicaments pour lesquels il existe des données solides pendant la grossesse. La femme 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 risques d'effets indésirables. Le soutien à lui apporter doit être attentif à la stigmatisation associée à l'infection par le VIH encore aujourd'hui.
Les recommandations évoluent au cours du temps, selon les connaissances et les progrès thérapeutiques, avec des différences selon les groupes d'experts d'un pays à l'autre. On distingue deux grandes approches : approche personnalisée dans les pays à ressources élevées ; stratégie systématique dans les pays à faibles ressources. L'autre grande différence selon le contexte concerne l'approche de l'allaitement.

Prise en charge dans les pays à faibles ressources

Choix du traitement antirétroviral

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconise un traitement de première ligne universel, utilisable chez les personnes non enceintes et pendant la grossesse. Les deux options sont des trithérapies comportant la combinaison TDF + 3TC (lamivudine) (ou FTC – emtricitabine), associée à l'éfavirenz à la posologie classique de 600 mg ou au dolutégravir (les autres anti-intégrases et les antiprotéases étant positionnées par l'OMS en traitements de 2e ligne). En décembre 2018, le dolutégravir a été recommandé dans toutes les populations, sauf les femmes ayant un projet de grossesse sauf lorsque la prévalence des résistances aux INNTI est supérieure à 10 %, où il était conseillé d'utiliser une anti-intégrase). Dans les recommandations actualisées de l'OMS de juillet 2019 (https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/), même s'il persiste un sur-risque minime de défaut de fermeture du tube neural dans l'étude Tsepamo réalisée au Bostwana, compte tenu du bénéfice/risque important pour contrôler la réplication virale, le dolutégravir est maintenant recommandé y compris en période périconceptionnelle et au premier trimestre de grossesse, l'éfavirenz devenant une alternative. L'OMS n'a pas positionné les autres anti-intégrases et les antiprotéases de première intention dans les pays à faibles ressources.

Suivi pendant la grossesse

Le suivi de l'infection à VIH est généralement associé aux consultations prénatales, ce qui nécessite la formation des personnels. Il s'agit de grossesses à risque accru, du fait des risques liés au VIH, notamment de transmission, ainsi que des risques accrus de prématurité, faible poids de naissance et mortalité périnatale. Le soutien à l'observance est au premier plan. Un suivi de la charge virale plasmatique accessible contribue à l'amélioration du taux de succès thérapeutique. Il est important d'organiser la prise en charge de l'enfant et l'engagement de la femme dans la poursuite du traitement

ARV. Cela rejoint l'option B+ OMS, qui permet de couvrir l'allaitement et la grossesse suivante, et de protéger le partenaire et l'enfant.

Prise en charge en France

Choix du traitement antirétroviral

En France, les prescripteurs doivent informer les femmes que la majorité des médicaments ARV ont un pictogramme « grossesse = danger » sur les boîtes, ce qui ne doit pas les conduire à interrompre le traitement qui a été choisi selon les recommandations, en tenant compte des bénéfices et risques connus.
Le choix de première intention en France est une trithérapie comportant 2 INTI et 1 IP boosté par le ritonavir.
Les principaux INTI sont utilisables : abacavir (après recherche de l'allèle HLA-B*5701) ou ténofovir TDF (associé à la lamivudine ou l'emtricitabine). L'AZT n'est presque plus utilisé pendant la grossesse en dehors de la prophylaxie à l'accouchement (*voir ci-dessous*). L'association de trois INTI est déconseillée, car elle est moins efficace et comporte un risque additif de toxicité mitochondriale. La didanosine est contre-indiquée en raison du surrisque de cancer chez l'enfant exposé. Il n'y a pas encore de données sur la sécurité du TAF pendant la grossesse.
L'IP de première intention est actuellement le darunavir. L'atazanavir/r et le lopinavir/r restent envisageables comme alternative.
Concernant les INNTI, l'éfavirenz (associé à TDF/FTC) peut être utilisé à partir du 2e trimestre.
Concernant les anti-intégrases, leur place est croissante. Elles sont recommandées en cas de traitement tardif afin d'obtenir une décroissance rapide de la charge virale. Le raltégravir est une alternative acceptée, y compris au 1er trimestre, en association avec 2 INTI. Le dolutégravir est contre-indiqué en périconceptionnel et au 1er trimestre, jusqu'à nouvel ordre. Les données actuellement publiées sont insuffisantes pour recommander l'elvitégravir associé au cobicistat ou le bictégravir.
Les autres classes d'ARV sont peu utilisées. L'enfuvirtide sous-cutané est utilisable transitoirement en cas d'impasse thérapeutique ou de difficulté à avaler, car il ne traverse pas la barrière placentaire.

Posologies des ARV chez la femme enceinte

La grossesse entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de tous les IP et anti-intégrases, principalement au 3e trimestre.
Pour le darunavir/r, on recommande donc une posologie de 600/100 mg deux fois par jour au 3e trimestre. Si l'on maintient la posologie de 800/100 mg en une prise, un monitorage de la charge virale et de la concentration résiduelle est nécessaire.
Pour les INNTI, les concentrations plasmatiques de névirapine et d'éfavirenz ne sont pas modifiées, mais les concentrations de rilpivirine diminuent de 50 % au 3e trimestre de grossesse par rapport à la période *post-partum*, ce qui pose problème du fait de la faible marge thérapeutique. Pour les anti-intégrases, la prise simultanée d'antiacides topiques à base de sels d'aluminium et les supplémentations en fer et en calcium sont déconseillées, ou leurs prises doivent être décalées 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.

Les principales situations thérapeutiques

- Femme enceinte sous traitement ARV avant la grossesse

C'est la situation la plus fréquente dans les pays du Nord. Il est préférable de définir avec la femme la stratégie en préconceptionnel. Si on envisage de changer le traitement, il est souhaitable de le faire avant le début de la grossesse, pour vérifier la tolérance et éviter l'exposition au moment de la conception en cas de risque tératogène. Sinon, le changement doit avoir lieu le plus tôt possible au 1er trimestre.
En cas d'inefficacité du traitement, il doit être adapté au génotype de résistance.
Lorsque le traitement est efficace (CV plasmatique < 50 copies/ml) et bien toléré, la question posée est de changer un ou des ARV s'ils ne font pas partie des traitements de première intention chez la femme enceinte. Les recommandations françaises sont de remplacer ces médicaments par des molécules de première intention pour la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative raisonnable au vu d'antécédents d'intolérance, d'interactions ou de résistances. À l'inverse, d'autres groupes d'experts en Europe et aux États-Unis privilégient la poursuite du traitement initial. Un risque potentiel de changer un traitement bien toléré est de déstabiliser l'observance, ce qui n'a pas été observé dans la cohorte française **[19]**. Cela nécessite une discussion individualisée avec la femme.
Les recommandations françaises de 2018 étaient de remplacer l'éfavirenz, en raison de son potentiel tératogène, mais les données actuelles au Botswana démontrent clairement l'absence d'augmentation du risque de défaut de fermeture du tube neural. La poursuite d'un traitement à base de névirapine est possible, mais on déconseille les autres INNTI (rilpivirine, étravirine), faute de données. De même pour le maraviroc. Concernant les anti-intégrases, le dolutégravir est déconseillé en périconception en raison de l'alerte sur les défauts de fermeture du tube neural, et l'elvitégravir et le bictégravir sont déconseillés faute de données, alors que la poursuite du raltégravir est possible.
L'allègement thérapeutique peut être envisagé en cas de succès virologique au long cours. Une alternative consiste à utiliser un seul INTI, lamivudine ou emtricitabine, en association avec l'IP/r ; une autre option serait la monothérapie par darunavir/r en allègement ou *switch*, qui fait actuellement l'objet d'un essai national multicentrique (MONOGEST, ANRS 168). Ces stratégies relèvent d'essais thérapeutiques ou de décisions de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et requièrent des critères et une surveillance virologique rigoureux.

- Femmes non traitées avant la grossesse

Il faut commencer le traitement le plus tôt possible, en privilégiant un traitement de première intention ou une alternative selon le profil immunovirologique et le génotype de résistance.

- 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. Si l'accouchement est proche, le traitement peut débuter rapidement après le dépistage en informant la patiente, sans attendre les résultats du bilan immunovirologique. L'hospitalisation en maternité est envisageable au vu d'un contexte de précarité sociale et/ou psychologique.

Une trithérapie associant 2 INTI et le darunavir/r intensifié ou remplacé par le raltégravir est recommandée. On peut aussi envisager une trithérapie de 2 INTI + dolutégravir, qui permet une décroissance plus rapide de la charge virale, comme l'a récemment démontré l'essai Dolphin3. L'intensification avec l'enfuvirtide peut être intéressante dans certains cas, car son administration est assurée par une infirmière, qui peut apporter son soutien à l'observance.
Le délai avant le terme de la grossesse est généralement insuffisant pour obtenir un contrôle virologique satisfaisant pour accepter l'accouchement par voie basse ; il faut donc proposer une césarienne sous perfusion d'AZT et un renforcement de la prophylaxie chez l'enfant.

- Cas du dépistage par un test VIH rapide pendant le travail

La prophylaxie classique associe la névirapine en monodose chez la mère et une perfusion d'AZT. Pour éviter le risque de résistances, une multithérapie doit être prescrite au long cours, au moins 2 semaines en *post-partum* pour la mère. Une option plus récente, encore non évaluée, consiste à remplacer la névirapine par une trithérapie avec inhibiteur d'intégrase.

- Situations particulières

Infection par le VIH-2
Le taux de TME du VIH-2 est beaucoup plus faible que pour le VIH-1 en l'absence de prévention, de l'ordre de 1 à 3 %. Les facteurs de risque décrits sont la primo-infection non traitée et l'immunodépression **[20]**. Les indications de trithérapie chez la femme sont les mêmes que hors grossesse. Chez une femme sans indication thérapeutique pour elle-même (nombre de CD4 > 500 et CV indétectable), les recommandations françaises privilégient une PTME allégée, débutant au 3e trimestre de la grossesse (ou plus tôt, en cas de risque accru d'accouchement prématuré) par une monothérapie d'IP/r (darunavir/r en 2 prises par jour à partir du 3e trimestre de la grossesse). 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.

Charge virale initiale faible en l'absence de traitement antirétroviral
Il faut exclure une prise d'ARV méconnue ou une infection par le VIH-2 et solliciter un laboratoire expert pour utiliser une technique de quantification différente.
La monothérapie d'AZT et les bithérapies d'INTI ne sont pas recommandées. Les options à discuter en RCP sont une trithérapie classique ou une monothérapie d'IP/r limitant l'exposition aux INTI **[21]**.

VIH-1 groupe O
Les recommandations sont les mêmes que pour le VIH-1 du groupe M, en excluant l'utilisation des INNTI en raison de la résistance naturelle.

Conduite à tenir en cas de défaut de contrôle virologique
Lorsque la CV maternelle reste > 50 copies/ml autour de 36 SA, il faut rechercher les interactions médicamenteuses, les problèmes d'absorption et, surtout, les difficultés d'observance.

En cas de vomissements, on peut prescrire des antiémétiques après avoir exclu une pathologie gravidique ou médicale. Selon les problèmes rencontrés (difficultés liées au secret, non-compréhension de l'indication, problèmes psychologiques ou sociaux comme l'hébergement), des professionnels de l'éducation thérapeutique, médiateurs ou psychologues peuvent assister. Le traitement maternel sera modifié ou intensifié, comportant une anti-intégrase, 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 d'AZT et l'intensification de la prophylaxie néonatale seront à discuter selon le niveau et l'évolution de la charge virale (cf. *infra*).
En cas d'échec thérapeutique franc, le traitement doit être changé sans attendre, selon les recommandations hors grossesse ; tous les médicaments ARV sont utilisables. On peut envisager l'hospitalisation pour grossesse à risque, à domicile ou conventionnelle.

Primo-infection pendant la grossesse
Cette situation à haut risque de transmission impose la mise en place immédiate d'une combinaison ARV puissante, à adapter secondairement, si besoin est, en fonction du résultat du test génotypique de résistance.

Déficit immunitaire sévère
La prophylaxie de la pneumocystose et de la toxoplasmose par cotrimoxazole est recommandée en cas de taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm^3 ou à 15 % des lymphocytes totaux. L'introduction du traitement est urgente. Si le déficit immunitaire est très profond, il faut rechercher des infections opportunistes et les traiter, y compris avec des médicaments fœtotoxiques s'il existe un risque vital maternel. Certaines infections opportunistes comportent par ailleurs un risque de transmission au fœtus (CMV, toxoplasmose). Il faut surveiller le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire, qui peut retentir défavorablement sur la grossesse.

Co-infection VIH-VHB
Un traitement ARV contenant ténofovir et lamivudine (ou emtricitabine) est recommandé pour son activité sur le VHB. La prévention par la sérovaccination de l'enfant à la naissance doit être systématique.

Co-infection VIH-VHC
En cas d'hépatite C virémique, la co-infection VIH augmente le risque de TME du VHC, mais lorsque l'infection à VIH est contrôlée, ce risque est de 4 %, comme dans la population mono-infectée [22]. Aucun moyen de prévention du VHC n'est validé, car le traitement de l'hépatite C est contre-indiqué en cours de grossesse en raison de sa 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. Il est donc recommandé de traiter les femmes pour le VHC avant d'envisager une grossesse.

Interruption médicale de grossesse
En France, l'interruption de grossesse pour motif maternel (IMG) est possible après une demande exprimée par la femme et une expertise pluridisciplinaire au cas par cas, lorsque « la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme » (article L. 2213 du Code de la santé publique de 2001). Les indications sont deve-

nues exceptionnelles : déficit immunitaire sévère, infection opportuniste ou affection maligne, comorbidité sévère médicale ou psychiatrique, plus ou moins associés à une détresse psychosociale.

Suivi du traitement antirétroviral pendant la grossesse

- Modalités de suivi

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, mais aussi, en fonction des besoins, avec une sage-femme, une psychologue et une assistante sociale. Le suivi pluridisciplinaire est important, car il s'agit de grossesses à risque d'échappement virologique, de toxicités des ARV et d'accouchement prématuré. Même lorsque le suivi n'a pas lieu dans un même hôpital, les contacts entre professionnels doivent se faire lors d'une RCP, ou à défaut par correspondance. Des consultations sont recommandées à un rythme mensuel avec l'obstétricien et avec le clinicien du VIH, comportant un suivi biologique (*tableau 1*). Les supplémentations en vitamine D 100 000 UI, fer et acide folique sont recommandées.
L'accompagnement thérapeutique à l'observance doit être proposé selon chaque situation. Les associations de patients peuvent apporter une aide importante.
Les professionnels et associations doivent encourager les femmes qui n'ont pas révélé leur séropositivité VIH à leur conjoint à le faire, et les accompagner dans cette démarche. L'autorité parentale partagée signifie que le père a le droit de connaître et de consentir aux traitements et aux soins apportés à l'enfant.

Tableau 1 Suivi biologique d'une femme enceinte infectée par le VIH-1

Examens standards de début de grossesse
- Groupe-Rh, RAI, sérologies VHB, VHC, syphilis ; toxoplasmose et rubéole (si non documentées ou négatives antérieurement), glycémie à jeun

À récupérer ou à réaliser en cas d'initiation du traitement pendant la grossesse
- Bilan préthérapeutique complet comportant le nadir de CD4, l'ARN-VIH initial, un génotype de résistance virale 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 6e mois (24-28 SA) : HGPO 75 g

Source : **[2]**

- Conduite à tenir en cas d'élévation des transaminases

La toxicité médicamenteuse, assez fréquente **[9]**, est un diagnostic d'élimination, en l'absence de cause obstétricale (prééclampsie/HELLP syndrome, cholestase ou stéatose hépatique aiguë gravidique), lithiasique ou virale. En cas de cytolyse à plus de 10N, il faut envisager un changement de traitement ou le déclenchement de l'accouchement à l'approche du terme.

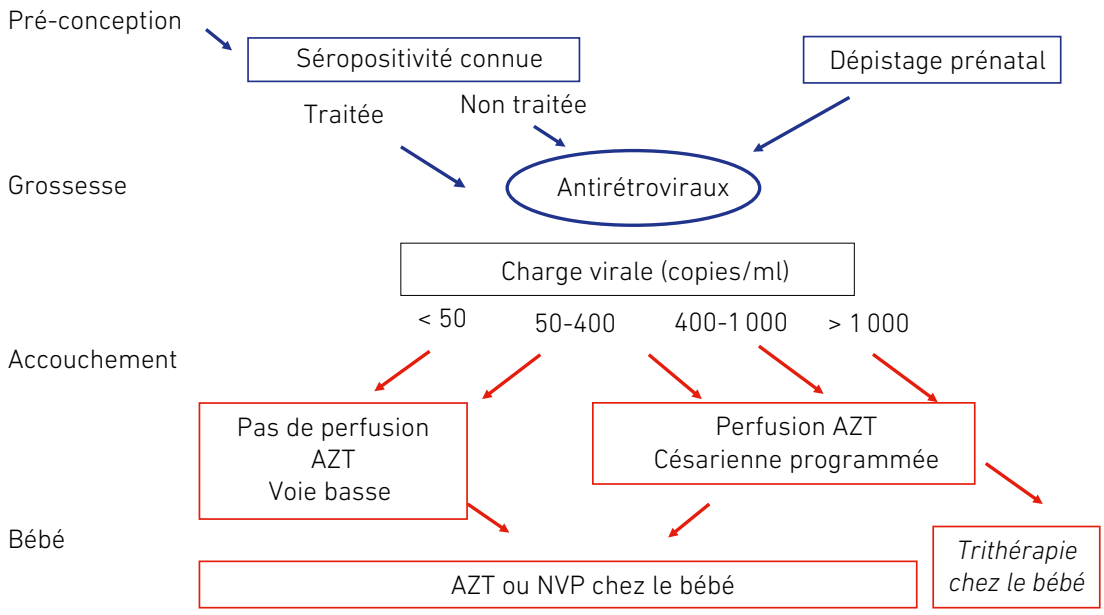
Prise en charge obstétricale et prophylaxie péripartum (*figure 4*)

Lorsqu'une CV 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.

- Prophylaxie pendant l'accouchement

La perfusion d'AZT pendant l'accouchement fait partie de la PTME depuis l'étude princeps ACTG 076/ANRS 024 : une dose de charge de 1 mg/kg, puis une dose d'entretien de 0,5 mg/kg/h. Elle est inutile [23] en cas de CV < 50 copies/ml au bilan de 34-36 SA, sauf complication obstétricale.
L'indication de la névirapine *intrapartum* 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 ARV oral y compris le jour de l'accouchement, même en cas de césarienne.

Figure 4 Prévention de la transmission mère-enfant du VIH, synthèse des recommandations françaises 2017-2018 [2]



- Conduites obstétricales à tenir

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 CV faible n'est pas lié au mode d'accouchement [23]. D'autres facteurs obstétricaux sont à risque en l'absence de traitement ARV ou en cas de traitement suboptimal : rupture prématurée des membranes, chorioamniotite, gestes invasifs, notamment amniocentèse. En revanche, ils ne sont pas associés à un risque de transmission chez une femme qui a un bon contrôle virologique sous traitement ARV.

Les autres facteurs associés à la TME sont les infections génitales, notamment l'herpès et la syphilis, le tabagisme, le paludisme placentaire, qui justifient évidemment une prévention même à l'ère des ARV.

• Choix du mode d'accouchement

Le seuil de CV au-dessus duquel la césarienne programmée peut être bénéfique n'est pas défini, ce qui explique la divergence entre les diverses recommandations internationales. En l'absence d'indication obstétricale de césarienne, les recommandations françaises sont les suivantes :

– en cas de CV < 50 copies/ml, un accouchement par voie basse ;
– en cas de CV > 400 copies/ml, une césarienne à 38-39 SA ;
– lorsque la CV plasmatique est entre 50 et 400 copies/ml à 36 SA, la priorité est de trouver la raison de l'échappement, puis d'envisager une intensification du traitement (cf. *ci-dessus*). Dans tous les cas, un contrôle rapproché de CV doit être réalisé après 7-10 jours (couplé à un dosage d'ARV). Si la CV redevient < 50 copies/ml, la voie basse sera acceptée. Si elle reste entre 50 et 400 copies/ml, la décision définitive du mode d'accouchement doit tenir compte de la valeur exacte et de la tendance évolutive de la CV, de l'évaluation de l'observance, des conditions obstétricales et de l'avis de la femme après information.

Une femme prise en charge tardivement après 38 SA, mais qui n'est pas en travail, peut être hospitalisée pour débuter le traitement, et la césarienne peut être réalisée dans les jours suivants.

La césarienne n'a aucun effet protecteur par rapport à la TME une fois que le travail a débuté ou après rupture des membranes. Chez une femme dont la CV 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.

• Manœuvres diverses pendant la grossesse ou l'accouchement

L'amniocentèse ne semble pas majorer le risque de TME lorsque la femme est traitée par ARV. Chez une femme non encore traitée, le traitement ARV doit être lancé avant l'amniocentèse. La biopsie de trophoblaste est envisageable en cas de CV indétectable au long cours lorsqu'il existe une forte probabilité d'anomalie grave (maladie monogénique, signe échographique majeur au premier trimestre, etc.).

La version par manœuvres externes, classiquement contre-indiquée, est envisageable si la CV maternelle est < 50 copies/ml au long cours, en tenant compte de la localisation placentaire. En cas de cerclage du col, une prophylaxie ARV lors de l'intervention est recommandée si la CV n'est pas encore contrôlée.

L'induction du travail est possible. En cas de déclenchement difficile comportant des phases prolongées de maturation, de contractions et d'ouverture prolongée de l'œuf, les experts recommandent de l'éviter sauf si la CV plasmatique est < 50 copies/ml depuis plusieurs semaines.

Pendant le travail, les gestes avec effraction cutanée, pH ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués. Il n'y a pas de contre-indication aux extractions instrumentales (forceps ou ventouse).

- Accouchement prématuré

Lors d'un accouchement prématuré, le risque de TME est augmenté seulement si le délai depuis la mise en route du traitement ARV est bref. L'infection par le VIH ne modifie pas la prescription des tocolytiques et de la corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale. On conseille une perfusion d'AZT *per-partum*.

- Rupture prématurée des membranes

Chez les femmes traitées par ARV, les études ne montrent pas d'augmentation du risque de TME en fonction de la durée de rupture des membranes [24]. L'attitude dépend avant tout de l'âge gestationnel. À partir de 34 SA, le déclenchement reste conseillé, ou bien la césarienne si la charge virale n'est pas contrôlée ou en cas d'utérus cicatriciel. Avant 34 SA, il est conseillé de retarder la naissance pour éviter une grande prématurité. L'extraction s'impose au moindre signe de chorioamniotite.

Conclusion

Les traitements ARV permettent à toute femme vivant avec le VIH d'envisager la conception et la grossesse sans crainte de transmission du virus à son partenaire ni à l'enfant. Cela n'est possible qu'aux conditions d'un dépistage de l'infection et d'un traitement bien mené. Il s'agit tout de même de grossesses à risque, notamment d'accouchement prématuré, et il existe une préoccupation persistante par rapport aux effets indésirables possibles chez les enfants non infectés par le VIH exposés aux divers médicaments ARV. Cela nécessite un suivi personnalisé et interdisciplinaire avant, pendant et après la grossesse. Les travaux de recherche doivent se poursuivre pour sélectionner les traitements optimaux pour la grossesse.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2018. [Internet] https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/224/whats-new-in-the-guidelines

[2] 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. Chapitre « Désir d'enfant et grossesse », 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[3] WHO. *Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations*. Geneva: World Health Organization, 2016. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/

[4] Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, *et al*. No perinatal transmission of HIV-1 in women efficiently treated since conception. CROI 2015. Seattle, Washington, USA:2015.

[5] Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, *et al*. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med* 2016;375:1726-37.

[6] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, *et al*. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012;54:1348-60.

[7] Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, *et al*. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS* 2009;23:1235-43.

[8] Sofeu CL, Warszawski J, Ateba Ndongo F, *et al.* Low birth weight in perinatally HIV-exposed uninfected infants: Observations in urban settings in Cameroon. *PLoS One* 2014;9:e93554.

[9] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, *et al*. Liver enzyme elevation in pregnant women receiving antiretroviral therapy in the ANRS-French Perinatal Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:83-94.

[10] Blanche S, Warszawski J. Tolérance des antirétroviraux durant la grossesse. *Med Sci (Paris)* 2013;29:383-8.

[11] Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S, *et al.* Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: An analysis of the French Perinatal Cohort Study. *PLoS Med* 2014;11:e1001635.

[12] Zash R, Holmes L, Diseko M, *et al.* Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019 Jul 22. DOI:10.1056/NEJMoa1905230

[13] Sibiude J, Le Chenadec J, Bonnet D, *et al*. In utero exposure to zidovudine and heart anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the nested PRIMEVA randomized trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:270-80.

[14] Williams PL, Crain MJ, Yildirim C, *et al*. Congenital anomalies and in utero antiretroviral exposure in human immunodeficiency virus-exposed uninfected infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:48-55.

[15] Blanche S, Tardieu M, Rustin P, *et al*. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.

[16] Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, *et al.* Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015;61:996-1003.

[17] Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, *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;76:1-12.

[18] Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS* 2017;31:213-32.

[19] Peyronnet V, Warszawski J, Sibiude J, *et al.* Does changing antiretroviral therapy in the first trimester of pregnancy for safety concerns have an impact on viral suppression? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;80:574-84.

[20] 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.

[21] Tubiana R, Mandelbrot L, Le Chenadec J, *et al.* Lopinavir/ritonavir monotherapy as a nucleoside analogue-sparing strategy to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: The ANRS 135 PRIMEVA phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:891-902.

[22] Snijdewind IJ, Smit C, Schutten M, *et al.* Low mother-to-child-transmission rate of hepatitis C virus in cART treated HIV-1 infected mothers. *J Clin Virol* 2015;68:11-5.

[23] Briand N, Jasseron C, Sibiude J, *et al.* Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:335.e1-e12.

[24] Peters H, Byrne L, De Ruiter A, *et al.* Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: A prospective population-based surveillance study. *BJOG* 2016;123:975-81.

Allaitement maternel et VIH

Philippe Van de Perre

L'allaitement maternel

Les bénéfices nutritionnels, immunologiques et développementaux de l'allaitement maternel, surtout s'il est initié précocement et pratiqué de manière exclusive pendant les six premiers mois de vie, sont incontestables et le font recommander, sur le plan international, comme l'étalon-or de l'alimentation du nourrisson partout dans le monde. L'allaitement exclusif implique que seul le lait maternel est administré au nourrisson, excluant tout autre apport solide ou liquide, à l'exception d'éventuelles médications. L'allaitement exclusif pendant les six premiers mois de vie reste cependant assez peu pratiqué, et il est fréquent qu'un aliment de sevrage liquide ou semi-solide soit introduit bien avant six mois. Par rapport à l'allaitement dit artificiel (lait animal ou lait dit « maternisé », administré dès la naissance au biberon ou à la tasse), l'allaitement maternel exclusif est associé à une incidence 14 fois moindre de la mortalité infantile. Il prévient les infections chez l'enfant, en particulier les infections intestinales et respiratoires, et semble aussi prévenir certaines maladies non transmissibles, comme le diabète et certains cancers ou maladies auto-inflammatoires. La promotion de l'allaitement exclusif pendant les six premiers mois de vie pourrait permettre d'éviter chaque année 823 000 décès chez l'enfant [1]. La production de lait par la glande mammaire est régulée et adaptée à la demande et aux besoins de l'enfant au cours de son développement [2]. En dehors du risque de transmission virale, il n'existe virtuellement pas de contre-indication à l'allaitement maternel.

Le lait maternel : un liquide biologique complexe et évolutif

Le lait maternel est constitué de nutriments et contient aussi des immunoglobulines, des cellules maternelles (cellules épithéliales – lactocytes, myocytes –, cellules immunitaires, cellules souches), des exosomes, des facteurs de croissance et de très nombreux facteurs solubles tels que des cytokines, des enzymes, des hormones, des prostaglandines, des acides gras polyinsaturés à longues chaines et des oligosaccharides anti-infectieux [3]. Tous les isotypes d'immunoglobulines sont sécrétés dans le lait, mais les IgA dites sécrétoires prédominent et jouent un rôle important de protection des muqueuses de l'enfant.

La concentration en cellules maternelles du lait évolue : le colostrum (qui est le lait des premières heures de vie) est une véritable purée cellulaire, contenant des cellules épithéliales et des cellules immunitaires maternelles (entre 10^5 et 10^6 lymphocytes et macrophages par millilitre) dont la concentration diminuera rapidement au cours des 15 premiers jours. La glande mammaire est un organe effecteur du système immunitaire muqueux appelé MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*) [4]. Les anticorps sécrétés dans le lait maternel ainsi que les cellules immunitaires d'origine maternelle sont issus de l'adaptation maternelle à son environnement. Les lymphocytes T et B du

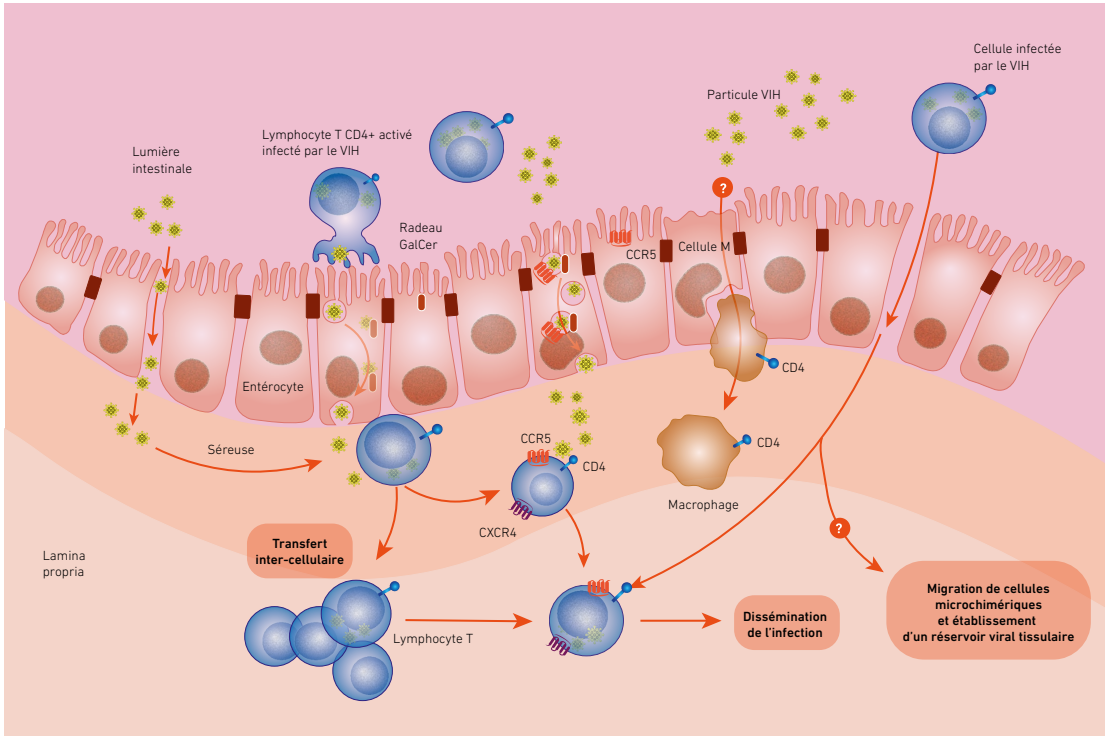
lait maternel, si on les compare à leurs homologues du sang circulant, sont plus fréquemment des cellules mémoires, activées et d'origine muqueuse. Les lymphocytes T ont plus fréquemment un phénotype CCR5+, corécepteur de l'entrée du VIH [5].
La majorité des cellules immunitaires du fœtus (lymphocytes B, Lymphocytes Tγδ et αβ, cellules NK, cellules dendritiques) sont parfaitement fonctionnelles dès le 2e trimestre de gestation. Toutefois, l'orchestration nécessaire de la réponse immunitaire aux antigènes rencontrés est imparfaite chez le nouveau-né. La colonisation de l'intestin du nourrisson par des bactéries commensales, en partie issues du lait maternel, est un moteur déterminant de l'homéostasie immunitaire de l'enfant, de sa maturation intestinale et de son adaptation à son environnement. Les immunoglobulines maternelles sont ingérées par le nourrisson et certaines cellules maternelles du lait peuvent traverser l'épithélium intestinal de l'enfant et se nicher dans ses tissus (microchimérisme induit par l'allaitement). La perméabilité digestive peut resurgir ultérieurement, lors de l'introduction précoce d'un aliment de sevrage ou d'une inflammation intestinale.
En un an d'allaitement, un nourrisson ingère en moyenne 250 litres de lait et ses muqueuses (digestives mais aussi respiratoires) sont exposées à 10^{11} cellules d'origine maternelle. Outre des lymphocytes B et T CD4+ et CD8+ et des cellules NK, le lait maternel contient aussi des macrophages morphologiquement et phénotypiquement distincts de leurs précurseurs, ainsi que des cellules MAIT (MR1-*restricted mucosal-associated invariant T cells*) et des ILC (*innate lymphoïd cells*) [5,6]. Des cellules souches ont été identifiées dans le lait [5], qui peuvent représenter jusqu'à 4 % des cellules du lait maternel et sont capables de se différencier dans les trois grands lignages, hématopoïétique, mésenchymateux et neuroépithélial. Certaines cellules du lait maternel pourraient résider temporairement dans les plaques de Peyer de l'intestin de l'enfant allaité, où elles pourraient contribuer à l'initiation de la réponse immunitaire locale. Il semble que certaines cellules souches qui n'expriment pas les antigènes du CMH de classe 1 et 2 puissent être impliquées dans le microchimérisme, au même titre que les cellules maternelles transférées au fœtus pendant la vie intra-utérine, et se nicher de manière permanente dans les tissus de l'enfant [7]. Le rôle de ces cellules microchimériques est actuellement inconnu mais pourrait impliquer l'induction d'une tolérance immunitaire à des antigènes maternels, la réparation tissulaire et la maturation/régulation de la réponse immunitaire de l'enfant. Il pourrait s'agir d'un mécanisme expliquant le bénéfice de l'initiation précoce de l'allaitement, en termes de mortalité infantile.
Cependant, en dépit de ses propriétés anti-inflammatoires et anti-infectieuses, le lait maternel peut héberger et parfois transmettre des virus, avec comme conséquences de redoutables infections virales chez l'enfant (HTLV, VIH, CMV) [8].

Réservoirs viraux et mécanismes de transmission

La sous-muqueuse digestive du jeune enfant contient une large population de lymphocytes mémoires T CD4+ CCR5+, ainsi que des macrophages et des cellules dendritiques, autant de cibles potentielles pour le VIH, qu'il soit présent sous forme de particules virales libres ou de virus associés aux cellules du lait maternel. Il est à présent acquis que les particules virales libres et/ou des cellules infectées peuvent être responsables de la transmission du VIH par l'allaitement maternel [9] (*figure 1*). Des cas avérés de transmission par l'allaitement maternel ont été décrits chez des femmes sous traitement antirétroviral (ARV) suppressif qui avaient une charge virale indétectable à la fois dans le plasma et dans le lait [10]. Le paradigme U = U (*Undetectable = Untransmittable*

en anglais, Indétectable = Non Transmissible) n'est donc pas applicable à la transmission du VIH par l'allaitement maternel car il ne considère que la présence de virus libre [10].

Figure 1 Mécanismes de transfert du VIH-1 du lait maternel aux muqueuses intestinales de l'enfant allaité



Pour un nourrisson exposé, le risque d'acquisition du VIH est proportionnel à la charge virale (CV) cumulée du VIH dans le lait de sa mère [5]. Environ 60 %, voire plus, des femmes infectées par le VIH, traitées ou non par ARV, ont de l'ADN viral détectable dans leur lait. Schématiquement, la quantité d'ARN du VIH mesurée dans le lactosérum (« CV du lait ») est 10 fois moins élevée que dans le plasma, y compris chez des femmes sous ARV. Certaines femmes sous traitement ARV suppressif (CV plasmatique indétectable) peuvent avoir une CV détectable, parfois même à des niveaux élevés, dans le lait.

L'origine des particules virales VIH dans le lait est double. Elles peuvent provenir d'une réplication *in situ* dans la glande mammaire (et le lait) et/ou d'une exsudation de particules virales à partir du compartiment vasculaire. Le réservoir cellulaire du lait maternel le plus étudié jusqu'ici est constitué de lymphocytes T CD4+. Dans le lait maternel, les lymphocytes T CD4+ infectés par le VIH à l'état quiescent ont une compétence transcriptionnelle (capacité à produire de nouveaux virus) 10 à 15 fois supérieure aux cellules quiescentes du sang périphérique, après activation [5]. Chez les femmes infectées par le VIH, la détection dans le lait d'ADN du cytomégalovirus (CMV) et du virus d'Epstein-Barr (EBV) est associée à l'excrétion du VIH. Ces réactivations locales pourraient ainsi participer à l'activation de ces lymphocytes T CD4+ quiescents infectés par le VIH et donc à la réplication du virus [5]. De plus, des lymphocytes T CD4+ infectés par le VIH en capacité de réplication du virus (dits activés) ont été identifiés dans le lait maternel de femmes infectées, y compris chez des femmes sous traitement ARV suppressif [5]. Il est vraisemblable que d'autres cellules que les lymphocytes T CD4+, telles que les

macrophages, les cellules progénitrices T CD4+ et les cellules souches, contribuent à plus de la moitié du réservoir VIH associé aux cellules dans le lait maternel.
L'existence d'un réservoir cellulaire, responsable d'une partie de la transmission, pourrait partiellement expliquer la transmission résiduelle observée chez les nourrissons dont la mère est sous ARV [11]. Récemment, de forts arguments suggérant l'existence d'un microchimérisme maternel induit par l'allaitement – défini comme le transfert à l'enfant de cellules maternelles provenant du lait et la persistance de celles-ci dans les tissus de l'enfant – ont relancé les hypothèses sur des mécanismes alternatifs de transmission de cellules infectées par le VIH ou d'autres virus (CMV, EBV) et l'établissement de réservoirs viraux chez l'enfant [8]. Il est probable que la réponse immunitaire contre le VIH dans le lait maternel puisse réduire le risque de transmission. Une réponse forte et prolongée en IgA et en IgM sécrétoires dirigées contre le VIH, la présence dans le lait de lymphocytes T cytotoxiques restreints aux antigènes de classe 1 du CMH, une réponse en interféron γ à des antigènes du VIH et une sécrétion intense TLR2 soluble ont été suggérés protecteurs contre la transmission.

Passage des antirétroviraux dans le lait

Les ARV pris par une femme allaitante peuvent franchir les différentes barrières physiologiques et passer dans son lait, à des degrés divers selon les molécules. Certaines molécules, telle que la lamivudine, s'accumulent dans le lait (sa concentration dans le lait est supérieure à celle du sang). Toutefois, la majorité des molécules se trouvent en concentration équivalente ou inférieure dans le lait par rapport au sang maternel. Les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs d'intégrase (comme le dolutégravir) sont en concentration très faibles dans le lait, en raison principale de leur forte liaison aux protéines. Le nourrisson ingère des quantités faibles d'ARV dans le lait maternel et ces molécules se retrouvent le plus souvent en quantités infimes dans son sang et ses tissus. Il a ainsi été estimé que, dans tous les cas de figure et quelle que soit la molécule prise par sa mère, le taux plasmatique des ARV mesuré chez le nourrisson est toujours inférieur à 5 % du taux thérapeutique, à l'exception peut-être de la névirapine et de la lamivudine (environ 10 à 12 % du taux thérapeutique).
Il apparaît donc clairement que les ARV ingérés *via* le lait maternel par un nourrisson infecté par le VIH n'exerceront aucun effet suppressif sur son virus. Par contre, à concentrations sub-optimales, ils pourront exercer une pression de sélection suffisante pour sélectionner des virus mutés résistants auxdits ARV chez l'enfant. Trois études ont ainsi démontré des fréquences de résistances à de multiples classes d'ARV chez 70 à 80 % des nourrissons infectés par le VIH après un an d'allaitement par une mère sous ARV.

Estimation du risque de transmission du VIH par l'allaitement maternel en l'absence de traitement antirétroviral

En l'absence de prévention, le risque de transmission postnatale du VIH-1 par l'allaitement maternel est de l'ordre de 15 à 30 % (*tableau 1*). Ce risque est maintenu pendant toute la durée de l'allaitement. Il est maximal, de l'ordre de 30 %, si la mère présente une infection primaire pendant la lactation [12]. La durée de l'allaitement, une CV élevée libre et/ou associée aux cellules du lait, la sévérité de l'immunodéfi-

cience maternelle, l'absence de robustesse de la réponse immunitaire maternelle, l'inflammation mammaire et l'introduction précoce d'un aliment de sevrage (allaitement mixte) sont autant de facteurs favorisant la transmission. Bien que très peu de données soient disponibles, il semble que le VIH-2 soit beaucoup moins transmissible par l'allaitement que le VIH-1.

Tableau 1 Caractéristiques biologiques et épidémiologiques du VIH-1 transmis par l'allaitement maternel

Événement	Caractéristique virale et facteurs de risque
Mode d'excrétion du virus dans le lait	Cellules infectées et particules virales libres
Taux de portage dans le lait maternel (PCR)	ADN viral : > 60 % ARN viral détectable en présence de traitement ARV maternel (au moins 1 échantillon à > 50 copies/ml à un moment quelconque de l'allaitement) : 73 % [10].
Taux de transmission à l'enfant par allaitement maternel	En absence de prévention : 0,74 à 1,25 % par mois d'allaitement [8]. En cas de Traiement ARV maternel suppressif : 0,2 % par mois d'allaitement [11]. En cas de PrEP administrée à l'enfant : 0,06-0,13 % par mois d'allaitement [14].
Facteurs de risque pour la transmission par l'allaitement maternel, en l'absence de prévention	– Durée d'allaitement – Sévérité de l'immunodéficience maternelle – Introduction précoce d'un aliment de sevrage (allaitement mixte) – Charge virale (ARN VIH) dans le lait et le plasma maternel – Charge provirale (ADN viral total) dans le lait – Absence d'IgM et/ou d'IgA spécifiques du VIH-1 dans le lait – Absence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du VIH-1 dans le lait – Inflammation mammaire (mastite clinique et subclinique, engorgement, abcès mammaire

ARV : antirétroviral ; PrEP : prophylaxie préexposition.

Prévention de la transmission du VIH par l'allaitement maternel

Dans les pays industrialisés, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, ce qui annihile le risque de transmission postnatale du VIH de la mère à l'enfant. Dans les pays à ressources limitées où cette stratégie est souvent inapplicable, les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH ont évolué aux cours des trente dernières années. Depuis 2016, l'OMS recommande le traitement ARV universel et ininterrompu de toutes les femmes enceintes ou allaitantes infectées par le VIH (option dite B+). Chez

celles qui choisissent d'allaiter leur enfant, un allaitement exclusif pendant six mois, suivi d'une durée non restreinte (de 12 à 24 mois) d'allaitement mixte jusqu'à arrêt complet de l'allaitement est recommandé [13]. Si le traitement ARV est suppressif pendant toute la durée de l'allaitement, le risque résiduel de transmission est réduit à 0,2 % par mois d'allaitement [11]. Mais cela nécessite une observance maternelle parfaite du traitement, rarement observée en pareilles circonstances.

L'OMS définit l'élimination de l'infection pédiatrique à VIH comme un taux de transmission mère-enfant inférieur à 5 %, impliquant donc, chez les enfants allaités, un taux de transmission postnatale par l'allaitement maternel inférieur à 3 %. En fin d'année 2018, seuls cinq pays d'Afrique subsaharienne – l'Afrique du Sud, le Botswana, la Namibie, l'Ouganda et le Swaziland – pouvaient prétendre avoir réduit le taux estimé de transmission mère-enfant du VIH sous ce niveau. Dans la majorité des pays, un taux important de transmission résiduelle (atteignant dans certains cas 15 à 20 %) demeure attribuable à l'allaitement maternel. Les raisons en sont diverses : difficultés de maintenir un niveau suffisant de dépistage, de mise sous traitement et de rétention dans la filière de soins (observance insuffisante, de l'ordre de 50 à 70 % à un an, en particulier lorsque le traitement ARV est initié pendant la grossesse ou l'allaitement), risque de transmission par l'allaitement très important au moment de l'interruption du traitement ARV maternel (rebond de CV), reprise de la lactation après interruption de l'allaitement. Malheureusement, seule la moitié des enfants exposés au VIH par l'allaitement sont testés pour le VIH à 12 ou 18 mois et très peu d'entre eux au terme de leur exposition par l'allaitement si celui-ci se prolonge après cette date.

Il demeure bien sûr d'une importance cruciale de se donner les moyens d'aboutir aux objectifs 90/90/90 de l'OMS pour réduire la transmission mère-enfant du VIH, incluant la transmission par l'allaitement. Aujourd'hui, malgré l'intensification de la prise en charge par ARV des femmes enceintes, la transmission du VIH par l'allaitement maternel est responsable annuellement de plus de 100 000 nouvelles infections pédiatriques parmi les 180 000 nouvelles infections estimées. Ce chiffre est probablement grossièrement sous-estimé pour plusieurs raisons : l'absence de test VIH pratiqué en routine chez l'enfant à la fin de l'exposition par l'allaitement maternel, l'allaitement prolongé très fréquent avec son cortège d'acquisitions très tardives du VIH par l'allaitement, l'acquisition très fréquente (30 %) du VIH par le nourrisson quand sa mère a été infectée pendant la lactation.

Pour atteindre l'objectif d'élimination de la transmission du VIH par l'allaitement maternel, des interventions complémentaires telles que l'amélioration de l'observance au traitement ARV des femmes allaitantes et la prophylaxie ARV administrée à l'enfant pendant l'allaitement ont été proposées [14]. Il a en effet été démontré que l'administration quotidienne d'une prophylaxie par une molécule ARV (névirapine ou lamivudine), administrée au nourrisson pendant toute la durée de l'allaitement, réduit considérablement le risque de transmission postnatale (le portant à moins de 1,4 %) [14]. Cette stratégie pourrait être combinée au traitement ARV de la mère, en raison du faible passage des molécules ARV dans le lait maternel et donc d'un risque virtuellement nul de surdosage chez le nourrisson. Ces stratégies pourraient aussi être utilisées comme rattrapage à la PTME (prévention de la transmission mère-enfant), au cas où le nourrisson reste exposé au VIH par manque de traitement ARV suppressif chez sa mère.

Perspectives

Le lait maternel est un liquide biologique extraordinairement complexe et évolutif, tout comme l'est l'adaptation du nouveau-né et du nourrisson à son environnement. Il n'est donc pas étonnant que les réservoirs viraux du lait maternel et les mécanismes fins de la transmission du VIH par l'allaitement n'aient pas été complètement élucidés. À l'ère du traitement ARV universel, l'allaitement maternel demeure la première voie de transmission du VIH à l'enfant.

Cette transmission résiduelle représente encore aujourd'hui probablement plusieurs dizaines, voire centaines, de milliers de nouvelles infections pédiatriques chaque année dans le monde. Son élimination imposera sans aucun doute de nouvelles approches préventives, telles que la vaccination contre le VIH, la prophylaxie préexposition (PrEP) à l'aide d'ARV administrés au nourrisson exposé, l'utilisation d'anticorps neutralisants à large spectre (*broadly neutralising antibodies*, bNAb) à longue durée d'action chez le nouveau-né et le nourrisson, l'adoption par les femmes enceintes ou allaitantes de formulations innovantes d'ARV (injectables en formulation retard ?) ou toute stratégie visant à améliorer l'observance au traitement ARV. N'oublions pas aussi que, là où il peut être considéré comme faisable, acceptable, accessible et sûr – conditions rarement réunies dans les pays à ressources limitées – l'allaitement artificiel constitue une option efficace pour éviter la transmission du VIH par l'allaitement maternel. Cependant, en particulier dans un contexte d'incidence élevée de l'infection à VIH chez les jeunes femmes, la priorité absolue demeure la prévention primaire : une jeune femme qui évite l'infection à VIH évitera aussi celle de son enfant allaité.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] The Lancet (editorial). Breastfeeding: A missed opportunity for global health. *Lancet* 2017;390:532.

[2] Ruiz L, Espinosa-Martos I, García-Carral C, *et al.* What's normal? Immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socioeconomic settings. *Front Immunol* 2017;8:696.

[3] Lepage P, Van de Perre P. The immune system of breast milk: Antimicrobial and anti-inflammatory properties. *Adv Exp Med Biol* 2012;743:121-37.

[4] Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration in the mammary glands. *J Pediatr* 2010;156:S8-S15.

[5] Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, *et al.* HIV-1 reservoirs in breast milk and translational challenges in zliminating HIV-1 transmission through breastfeeding. *Sci Transl Med* 2012;4:143sr3.

[6] Bedin AS, Molès JP, Rutagwera D, *et al.* MAIT cells, TCR γδ+ cells and ILCs cells in human breast milk and blood from HIV infected and uninfected women. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:479-87.

[7] Molès JP, Tuaillon E, Kankasa C, *et al.* Breast milk cells trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:133-43.

[8] Prendergast AJ, Goga AE, Waitt C, *et al.* Transmission of CMV, HTLV-1, and HIV through breastmilk. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:264-73.

[9] Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, *et al.* Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:93-9.

[10] Waitt C, Low N, Van de Perre P, *et al.* Does U=U for breastfeeding mother-infant pairs? Breastfeeding for mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV* 2018;5:e531-e536.

[11] Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, *et al*. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017;20:21251.

[12] Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, *et al*. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *New Engl J Med* 1991;325:593-8.

[13] WHO. Guideline. Updates on HIV and infant feeding: The duration of breastfeeding and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. Geneva: World Health Organization, 2016. 68 p. [Internet] https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-infant-feeding-2016/en/

[14] Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, *et al*. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir–ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:566-73.

Suivi des enfants exposés au VIH et non infectés

Pierre Frange

Le suivi des nourrissons exposés au VIH (1 ou 2) doit répondre à quatre objectifs principaux.

1er objectif : poursuivre la prévention de la transmission mère-enfant dans sa phase post-natale

Le risque d'acquisition du VIH est inférieur à 1 % chez les nouveau-nés dont les mères ont été traitées par antirétroviraux (ARV) durant la grossesse et le travail et ont une virémie indétectable à l'accouchement. L'étude PATCG076 [1] a montré l'efficacité d'une monothérapie de zidovudine administrée aux nouveau-nés pendant 6 semaines pour diminuer le risque de TME périnatale. Depuis lors, une monothérapie de zidovudine est toujours recommandée dans la plupart des pays développés comme traitement prophylactique des nourrissons dont la mère a été traitée efficacement durant la grossesse. La durée optimale minimale du traitement post-natal par zidovudine n'a pas été évaluée dans des essais cliniques. De nombreux pays développés, comme la France, proposent actuellement un traitement réduit à 4 semaines chez les nouveau-nés à bas risque de TME, afin notamment de limiter le risque d'effets secondaires hématologiques liés à la zidovudine [2]. Dans ce même but de réduire le risque d'effets indésirables chez les nourrissons, les recommandations françaises ont introduit depuis plusieurs années la possibilité d'un traitement post-natal préventif par monothérapie de névirapine pendant 2 semaines (en alternative à la zidovudine) chez les nourrissons à bas risque de TME, nés à terme et dont le virus maternel ne présente pas de mutations de résistance à la névirapine. Dans cette situation de bas risque de TME, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande actuellement une prophylaxie par névirapine ou zidovudine pendant 4 à 6 semaines en l'absence d'allaitement maternel, ou par névirapine pendant 6 semaines en cas d'allaitement par une mère traitée par ARV [3].

La situation est différente en cas de risque élevé de TME : mère non traitée pendant la grossesse ou seulement pendant le travail, mère traitée mais en échec virologique lors de l'accouchement (défini par une virémie ⩾ 400 copies/ml dans les recommandations françaises et ⩾ 1 000 copies/ml dans celles de l'OMS). Dans ces situations, l'essai PACTG 1 043 a montré qu'un traitement prophylactique renforcé (c'est-à-dire comportant au moins deux ARV) permettait de réduire significativement le risque de TME par rapport à une monothérapie de zidovudine [4]. Par contre, il n'existe pas de consensus international concernant la composition de cette multithérapie prophylactique. En France, les experts préconisent le recours préférentiel à l'association zidovudine + lamivudine (pendant 4 semaines) + névirapine (pendant 2 semaines) [2]. De son côté, l'OMS préconise, dans les situations à haut risque de TME, le recours à une bithérapie zidovudine + névirapine pendant 6 semaines en l'absence d'allaitement maternel, et la poursuite

de cette prophylaxie pendant 6 semaines supplémentaires (par la même combinaison ou par une monothérapie de zidovudine) en cas d'allaitement maternel [3].

2e objectif : affirmer/infirmer le plus tôt possible le diagnostic d'infection à VIH chez le bébé

Chez les enfants âgés de moins de 18 mois, il n'est pas possible d'avoir recours à la sérologie pour effectuer le dépistage du VIH, compte tenu de la persistance prolongée chez les nourrissons des anticorps maternels transmis passivement, rendant « faussement positives » les sérologies même en l'absence d'infection. Dans cette tranche d'âge, le dépistage du VIH impose donc le recours à la recherche d'ARN ou d'ADN viral dans les échantillons sanguins des nourrissons. Compte tenu du risque important de développement d'une forme rapidement évolutive d'infection par le VIH chez les nourrissons infectés par voie périnatale, il est essentiel d'affirmer (ou infirmer) le diagnostic le plus tôt possible.

En France, la surveillance virologique préconise la réalisation d'une PCR ADN et/ou ARN VIH à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois de vie. Les experts préconisent également de compléter cette surveillance par une sérologie, réalisée entre 18 et 24 mois, afin de dépister les cas d'infections post-natales tardives, liées notamment à des situations d'allaitement maternel prolongé et/ou « caché » [2].

Dans ses dernières recommandations, l'OMS préconise (1) de considérer la faisabilité dès la naissance d'un test de dépistage par amplification des acides nucléiques du VIH (test NAT)), (2) de réaliser un test NAT au plus tard à l'âge de 4-6 semaines, (3) en cas de résultat négatif, de réitérer ce test à l'âge de 9 mois, (4) en cas de résultat négatif et de poursuite de l'allaitement maternel, de réaliser une sérologie à l'âge de 18 mois ou 3 mois après l'arrêt de l'allaitement si celui-ci a duré plus de 18 mois [5]. Dans tous les cas, tout résultat indéterminé (ou positif) doit être contrôlé le plus rapidement possible. Par ailleurs, en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une infection à VIH, un test de dépistage doit être réalisé dès que possible, même en cas de négativité du (des) test(s) antérieur(s).

Pour le VIH-2 l'accès aux techniques de PCR est actuellement extrêmement limité et restreint la possibilité de diagnostic précoce d'une transmission materno-fœtale du VIH-2 chez les nourrissons dans de nombreux pays.

3e objectif : prévenir, dépister et traiter les autres infections

Dans les pays en développement, compte tenu du risque important de survenue d'infections opportunistes chez les nourrissons infectés par le VIH mais n'ayant pas encore été dépistés, l'OMS préconise l'administration systématique d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole à partir de 4 à 6 semaines de vie jusqu'à ce que l'infection à VIH du nourrisson soit exclue (voire jusqu'à l'âge de 2 ans dans les pays à haute prévalence du paludisme) [3]. Dans les pays où les nourrissons ont aisément accès à des dépistages du VIH par PCR, avec des résultats fiables et rapidement transmis, il n'est pas recommandé d'instaurer d'antibioprophylaxie chez les nourrissons exposés au VIH [2].

Par contre, plusieurs études récentes ont montré que les nourrissons exposés au VIH mais non infectés présentaient une surmorbidité infectieuse pendant les premiers mois de vie [6]. Les mécanismes physiopathologiques expliquant cette surmorbidité ne

sont pas encore tous élucidés, mais ce risque semble plus important en cas d'instauration tardive du traitement ARV maternel pendant la grossesse et/ou d'immunodéficience maternelle importante, provoquant notamment une activation monocytaire plus importante chez la mère et l'enfant exposé ainsi qu'une diminution du transfert passif d'anticorps maternels. Il est également possible que l'exposition aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) puisse avoir un impact péjoratif sur la réponse néonatale aux pathogènes. Enfin, d'autres facteurs, indépendants de l'exposition au VIH, peuvent contribuer à la surmorbidité infectieuse des nourrissons : conditions socioéconomiques précaires, prématurité, absence d'allaitement maternel... Par conséquent, une attention toute particulière doit être portée, au cours du suivi de ces nourrissons, à la prévention, au dépistage rapide et au traitement des complications infectieuses qui pourraient survenir au cours des premiers mois de vie.
À ce titre, le respect scrupuleux du programme vaccinal préconisé chez les nourrissons est essentiel (incluant la vaccination contre l'hépatite B, que l'OMS préconise dès la naissance pour l'ensemble des nourrissons). En France, deux recommandations spécifiques ont été introduites dans le programme vaccinal des nourrissons exposés au VIH : d'une part, différer la réalisation du BCG jusqu'à être certain que l'enfant n'est pas infecté et, d'autre part, renforcer la vaccination anti-pneumococcique : quatre injections vaccinales à 2, 3, 4 et 11 mois de vie au lieu de 3 à 2, 4 et 11 mois compte tenu du sur-risque d'infections sévères liées à des bactéries encapsulées dans les premiers mois de vie [2].

4e objectif : dépister les éventuels effets indésirables liés à l'exposition fœtale aux antirétroviraux

De nombreuses études ont décrit un risque d'accouchement prématuré significativement plus élevé chez les femmes vivant avec le VIH que chez les femmes séronégatives [7,8]. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à ce sur-risque de prématurité ne sont pas encore complètement élucidés ; il a notamment été évoqué que le risque de prématurité (et de grande prématurité) serait plus important en cas d'exposition dès la conception aux ARV [7]. Un traitement maternel comprenant du lopinavir/ritonavir a été plus spécifiquement mis en cause par certaines équipes [8], mais cela reste actuellement débattu ; d'ailleurs, un sur-risque de prématurité a aussi été décrit récemment dans l'étude TSEPAMO chez les mères traitées par dolutégravir ou éfavirenz par rapport aux femmes séronégatives (respectivement 18,0, 18,5 et 15,6 %). Quoi qu'il en soit, cette prématurité plus importante incite à une grande vigilance car elle peut accroître le risque de morbi-mortalité néonatale, notamment dans les pays à ressources limitées.
Concernant le risque de tératogénicité, l'Enquête périnatale française a décrit une association statistiquement significative entre l'exposition à l'éfavirenz au 1er trimestre de la grossesse et le risque d'anomalies congénitales neurologiques. Ces résultats ont conduit les experts français à contre-indiquer l'utilisation de l'éfavirenz au 1er trimestre de la grossesse. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études ou cohortes [9] et de nombreux pays n'ont pas émis de recommandations similaires. Plus récemment, l'étude TSEPAMO a décrit un sur-risque d'anomalies de fermeture du tube neural en cas d'exposition péri-conceptionnelle au dolutégravir [9]. Si ces résultats doivent être évalués par d'autres études à large échelle, ils ont conduit à réviser les recommandations de prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH. De nombreux pays, dont la France, déconseillent actuellement le recours au dolutégravir

chez les femmes ayant un désir de grossesse et durant le premier trimestre de la grossesse [2]. De son côté, l'OMS a maintenu la place du dolutégravir comme traitement préférentiel des adultes, y compris chez les femmes en âge de procréer, mais préconise une prise en charge individualisée des femmes susceptibles d'être enceintes avec une incitation à un accès large à la contraception [10].
Les autres alertes publiées concernant l'exposition fœtale aux ARV concernent essentiellement la classe des INTI. Ainsi, il a été décrit un lien statistique entre : (1) exposition *in utero* à la didanosine (particulièrement au 1er trimestre de la grossesse) et risque d'apparition d'un cancer au cours de l'enfance, (2) exposition *in utero* à la didanosine et la stavudine et risque de retard neuro-développemental et de retard de langage chez l'enfant, (3) exposition *in utero* à la zidovudine et risque d'hématotoxicité à court et moyen terme, possiblement par altération des cellules souches hématopoïétiques des nourrissons, (4) exposition *in utero* à la zidovudine et risque de perturbations du remodelage myocardique, voire de dysfonction myocardique ayant un retentissement clinique [11]. Enfin, les résultats – actuellement débattus – de certaines études ont suggéré un retentissement potentiel de l'exposition *in utero* au ténofovir sur la minéralisation osseuse des nouveau-nés et la croissance *in utero* et/ou post-natale des nourrissons [12]. Si nombre de ces résultats doivent être confirmés (ou non) par d'autres études à large échelle, ils incitent à poursuivre une surveillance épidémiologique particulièrement attentive à court et long terme de tous les enfants exposés *in utero* aux antirétroviraux. Ces alertes ont également conduit les experts français à ne pas recommander chez les femmes enceintes les ARV « récents » pour lesquelles les données de tolérance fœtale sont encore modestes voire quasi-inexistantes (notamment l'étravirine, la rilpivirine, le dolutégravir, le bictégravir et l'association elvitégravir/cobicistat) [2].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants :
– Honoraires (activités de conseil et de formation): MSD France, Janssen-Cilag, Bristol-Myers-Squibb.
– Soutien pour participation à des conférences nationales et internationales : MSD France, Janssen-Cilag, Gilead Sciences, Bristol-Myers-Squibb.

Références

[1] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

[2] 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. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[3] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition. 2016. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[4] Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, *et al*. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med* 2012;366:2368-79.

[5] WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. 2018. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/

[6] Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, *et al*. Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. *Clin Infect Dis* 2014;59:1332-45.

[7] Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, *et al*. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4:e21-e30.

[8] Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, *et al*. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: Role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis* 2012;54:1348-60.

[9] Zash R, Holmes L, Diseko M, *et al*. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:827-40.

[10] WHO. Update of recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis. Interim guidance. Juillet 2019. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1

[11] Cade WT, Waggoner AD, Hubert S, *et al*. Reduced diastolic function and left ventricular mass in HIV-negative preadolescent children exposed to antiretroviral therapy in utero. *AIDS* 2012;26:2053-8.

[12] Denneman L, Cohen S, Godfried MH, *et al*. In-utero exposure to tenofovir is associated with impaired fetal and infant growth: Need for follow-up studies in combination antiretroviral therapy/HIV-exposed infants. *AIDS* 2016;30:2135-7.

Prise en charge du *post-partum*

Emmanuelle Pannier

Dans la prise en charge des grossesses des femmes vivant avec le VIH, la période du *post-partum* ne doit pas être négligée. Elle comporte plusieurs particularités comparativement aux femmes non infectées par le VIH.

Morbidité maternelle

Il y a un risque accru d'infections bactériennes du *post-partum*, notamment d'endométrite et d'abcès, par rapport à la population générale. Risque encore augmenté en cas de césarienne par rapport à un accouchement par voie basse [1]. L'incidence des complications infectieuses augmente lorsque la césarienne est réalisée en cours de travail à membranes rompues, comparativement à la césarienne élective à membranes intactes [2]. Plus fréquentes en cas d'immunodéficience sévère avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3, les complications infectieuses doivent être diagnostiquées et traitées sans délai, avec une antibiothérapie adaptée. Des études aux États-Unis et en Afrique ont mis en évidence un taux accru de morts maternelles chez les femmes infectées par le VIH.

Traitement antirétroviral

Après l'accouchement, la poursuite du traitement antirétroviral (ARV) est recommandée au long cours, quelles que soient les caractéristiques cliniques et le taux de CD4 de la mère [3]. Cela a pour but de préserver la santé de la femme pour elle-même, de lui permettre de s'occuper de son enfant et de limiter la transmission du virus aux partenaires et pendant l'allaitement lorsqu'il est prévu (*treatment as prevention* : TasP et option B+ OMS). Le traitement ARV peut être modifié après l'accouchement par rapport à celui préconisé pendant la grossesse, pour être simplifié, en recourant aux molécules et aux stratégies de traitements les plus récentes, selon les dernières recommandations de prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

Contraception

En suites de couches, la discussion sur les différentes méthodes possibles doit permettre à la femme de faire un choix éclairé de la méthode qui sera la mieux adaptée à ses besoins et à son désir de grossesses futures. La contraception peut être locale, avec l'utilisation de préservatifs masculins ou féminins. Le dispositif intra-utérin au cuivre peut être largement proposé aux femmes vivant avec le VIH, car il n'augmente pas le risque d'infections génitales et permet d'éviter les interactions médicamenteuses [4]. La contraception hormonale par progestatifs (par voie orale ou implants) est possible dès le *post-partum*. Les œstroprogestatifs ne doivent pas être utilisés dans les 6 semaines après l'accouchement, en raison du risque accru de thrombose veineuse.

Ensuite, tous les contraceptifs sont autorisés chez les femmes vivant avec le VIH, à condition de respecter les contre-indications et la surveillance usuelles.
Lors de la prescription, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses entre certains ARV et les contraceptifs (œstro-progestatifs combinés, progestatifs purs, implant au lévonorgestrel, dispositif transdermique, anneau vaginal, contraception d'urgence) [5]. Il n'y a pas ou peu d'interactions entre les contraceptifs hormonaux et les ARV de la classe des analogues nucléosidiques, des anti-intégrases ou des antagonistes du récepteur CCR5. Pour les interactions avec les analogues non-nucléosidiques, notamment l'éfavirenz, et pour les inhibiteurs de protéase, on pourra se référer plus précisément aux recommandations européennes sur les interactions médicamenteuses [6]. Toutefois, il est important de savoir que les interactions médicamenteuses sont faibles ou inexistantes avec les contraceptifs hormonaux de type acétate de médroxyprogestérone injectable et avec le stérilet hormonal au lévonorgestrel (*figure 1*).

Figure 1 Interactions entre antirétroviraux (ARV) et contraceptifs oraux combinés

ARV	ASC Ethinyl-estradiol (EE)	ASC Progestatif
ATV	↑ 48 %	↑ 110 %
ATV/RTV	↓ 19 %	↑ 85 % (NGM)
DRV/RTV	↓ 44 %	↓ 14 %
LPV/RTV	↓ 42 %	
DOR	↔	↔
EFV	↔	↓ 64 % (NGM)
ETR	↑ 22 %	↔
NVP	↓ 20 %	↓ 19 %
RPV	↔	↔
MVC	↔	
BIC	↔	↔
CAB	↔	↔
DTG	↔	↔
RAL	↔	↑ 14 %
EVG/Co	↓ 25 %	↑ 126 % (NGM)

Pas de risque interactif avec les INTI
Antirétroviraux et œstroprogestatifs : des interactions pharmacocinétiques qui peuvent être différentes :
– au sein d'une même classe d'ARV
– pour l'œstrogène et pour le progestatif

INTI : inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse. ATV : atazanavir. RTV : ritonavir. DRV : darunavir. LPV : lopinavir. DOR : doravirine. EFV : éfavirenz. ETR : étravirine. NVP : névirapine. RPV : rilpivirine. MVC : maraviroc. BIC : bictégravir. CAB : cabotégravir. DTG : dolutégravir. RAL : raltégravir. EVG/cob : elvitégravir/cobicistat. NGM : norgestimate.

Accompagnement et soutien

La période des suites de couches est une période de fragilité et d'anxiété maternelle qui se prolonge souvent jusqu'à l'obtention des premiers résultats virologiques du nouveau-né. La mère a besoin d'être soutenue psychologiquement pendant cette période d'attente et d'incertitude, où s'intriquent d'une part sa peur face au risque de transmettre le virus à son enfant, d'autant plus si la charge virale n'a pas été contrôlée pendant la grossesse, et d'autre part sa culpabilité de ne pas être une « bonne mère », avec son propre regard dévalorisant sur le fait de ne pas allaiter son enfant, même si elle en comprend parfaitement les bénéfices/risques (cf. *chapitre « Allaitement »*). Dans les pays où l'allaitement n'est pas recommandé, comme en Asie et en Europe, dans les nombreux cas où l'entourage proche n'est pas informé de la séropositivité de la femme et où il est culturellement habituel d'allaiter son enfant, renoncer à son allaitement peut-être une décision difficile à prendre pour la femme et un cheminement long et douloureux. Il est donc important d'avoir pu préparer psychologiquement la future mère suffisamment tôt dans la grossesse en discutant librement des réponses et arguments possibles à donner à sa famille et à son entourage en suites de couches à propos de son choix de ne pas allaiter son enfant, sans pour autant avoir à leur parler du VIH. Ceci permet d'éviter qu'après l'accouchement la mère se sente démunie et stigmatisée face à la suspicion et au jugement de ses proches, facteurs d'aggravation de sa détresse psychologique.

Lorsque l'enfant est né, il est également important que le personnel soignant reprenne les connaissances théoriques de base et rassure la mère sur l'absence de contamination postnatale intrafamiliale en dehors de l'allaitement, car certaines mères peuvent avoir des comportements de limitation des interactions affectives avec leur enfant par méconnaissance et par peur de transmission de la maladie, avec un impact réel et durable sur le développement psycho-affectif de l'enfant [7]. Le personnel soignant sera attentif à la détection des signes de dépression du *post-partum*.

Le suivi en suites de couches est également l'occasion d'éduquer la patiente afin qu'elle devienne autonome pour l'administration du traitement ARV prophylactique à donner à son enfant pendant les premières semaines de vie.

Pendant le séjour en suites de couches, le suivi médical de l'enfant sera mis en place. Dans le cadre de la cohorte périnatale française, les enfants sont suivis selon un calendrier précis jusqu'à l'âge de 2 ans (cf. *thème « Pédiatrie »*).

La période du *post-partum*, comme toute période dans la vie de la femme (découverte de la séropositivité, nouveau partenaire, désir de grossesse, début de grossesse) est une occasion pour parler de la révélation du statut de la femme au partenaire, devenu père de l'enfant, pour qu'il puisse se faire dépister et traiter en cas de découverte de séropositivité au VIH. Des études montrent que la non-révélation du statut VIH au partenaire est fortement liée à une moins bonne prévention de la transmission mère-enfant, notamment à une moins bonne administration du traitement prophylactique post-natal de l'enfant [8]. La question du secret dans le couple entraîne également des difficultés de construction familiale, avec de multiples séparations parentales et de possibles troubles du comportement chez les enfants [9].

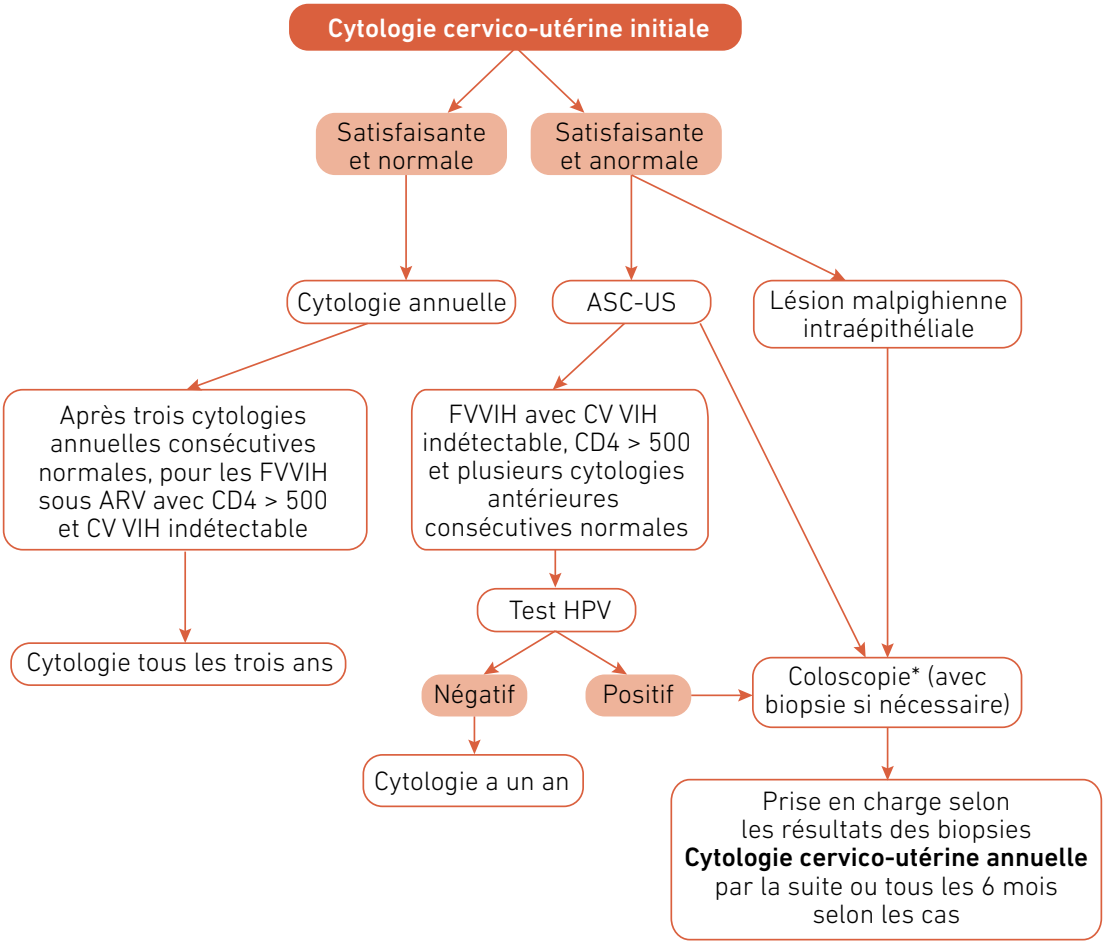
Les situations de grande précarité doivent avoir été travaillées en amont pendant la grossesse avec l'équipe sociale afin que la mère ne se retrouve pas sans lieu d'hébergement ni avec des problèmes d'accès aux produits de soins pour l'enfant à la sortie de la maternité.

Après la sortie de la maternité, la femme doit être revue dans un délai de 6 à 8 semaines pour la visite postnatale ainsi que pour le suivi de son infection par le VIH.
Si besoin, on pourra s'aider de consultations d'éducation thérapeutique pour favoriser l'adhésion au suivi médical et à l'observance thérapeutique à long terme. Une meilleure compréhension de la pathologie VIH, des mécanismes d'action des traitements et des comorbidités incite la femme à devenir elle-même responsable et partie prenante de la prise en charge de sa santé.

Suivi gynécologique

Il faut organiser avec la femme son suivi régulier au long cours, comportant la contraception et la surveillance de la cytologie cervico-utérine (frottis) pour le dépistage des lésions intra-épithéliales cervicales et des cancers du col de l'utérus. L'examen gynécologique comprendra un examen attentif de la vulve, du vagin et de l'anus à la recherche de condylomes ou de signes d'IST associée.
En France, les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de santé de juillet 2019 sont en faveur du dépistage de l'HPV par des tests virologiques et de double immunomarquage p16 et Ki67 chez les femmes de plus de 30 ans et immuno-compétentes. Ceci reste à valider pour les femmes infectées par le VIH, chez lesquelles le frottis cervico-vaginal reste à ce jour recommandé.
Dans la population des femmes vivant avec le VIH, la prévalence des co-infections par le papillomavirus humain (HPV) est élevée [10]. Par ailleurs, l'infection par le virus du VIH favorise la persistance au long cours de l'infection par l'HPV. Ainsi, la fréquence des lésions précancéreuses et le risque de progression des lésions intra-épithéliales de bas grade vers une lésion de haut grade sont plus élevés que dans la population générale. Ces risques sont d'autant plus élevés que le taux de CD4 est bas [11].
Pour les femmes dont la charge virale est contrôlée sous traitement ARV, dont le taux de CD4 est > 500/mm^3 et dont la cytologie est négative pendant 3 années consécutives, les frottis peuvent être surveillés tous les 3 ans, comme dans la population générale (*figure 2*).
En cas de détection d'une lésion malpighienne intra-épithéliale, qu'elle soit de bas grade (LSIL) ou de haut grade (HSIL), une colposcopie avec prélèvements biopsiques orientés sera réalisée. En cas d'atypies cellulaires de signification indéterminée de type ASC-US, il est recommandé de rechercher une co-infection à HPV. La co-infection par un HPV à haut risque oncogène (génotypes HPV-16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) doit faire réaliser un examen colposcopique. Si l'histologie confirme une lésion de bas grade (LSIL), la surveillance par cytologie et colposcopie se fera tous les 6 mois, avec biopsie annuelle. Si l'histologie confirme une lésion de haut grade (HSIL), une conisation ou une électro-résection seront préconisées, suivies d'une surveillance cytologique et colposcopique tous les 6 mois [12].

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 femmes vivant avec le VIH (FVVIH) avec un taux de CD4 < 200/mm³. Source : [12].

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation ave ce chapitre.

Références

[1] Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER, *et al*. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of < or = 500/microL. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:100-7.

[2] Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, *et al*. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;86:784-9.

[3] 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 – Chapitre Désir d'enfant et grossesse, 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[4] Tepper NK, Curtis KM, Nanda K, *et al*. Safety of intrauterine devices among women with HIV: A systematic review. *Contraception* 2016;94:713-4.

[5] Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: A review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012;2012:1-15.

[6] European AIDS Clinical Society. Guidelines version 9.1. October 2018. [Internet] http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html

[7] Schuster MA, Beckett MK, Corona R, *et al.* Hugs and kisses: HIV infected parents' fears about contagion and the effects on parent-child interaction in a nationally representative sample. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:173-9.

[8] Jasseron C, Mandelbrot L, Dollfus C, *et al.* Non-disclosure of a pregnant woman's HIV status to her partner is associated with non-optimal prevention of mother-to-child transmission. *AIDS Behav* 2013;17:488-97.

[9] Trocmé N, Courcoux MF, Tabone MD, *et al.* Impact de la séropositivité maternelle au VIH sur les constructions familiales et sur l'environnement relationnel de l'enfant en période périnatale. *Arch Pediatr* 2013;20:1-8.

[10] Kirby TO, Allen ME, Alvarez RD, *et al.* High-risk human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia at time of atypical squamous cells of undetermined significance cytologic results in a population with human immunodeficiency virus. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8:298-303.

[11] Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, *et al*. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: A systematic global review. *Int J STD AIDS* 2014;25:161-77.

[12] 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 – Chapitre Cancers, 2017. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

L'infection VIH chez l'enfant

Coordination : Pierre Frange, Anne Esther Njom Nlend

Épidémiologie

Aminata Diack, Valériane Leroy

La plupart des infections pédiatriques à VIH surviennent à la suite d'une transmission mère-enfant (TME) pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. La prévention de la TME (PTME) a progressé de façon spectaculaire grâce aux traitements antirétroviraux (ARV) administrés pendant la grossesse. L'épidémie pédiatrique à VIH a considérablement diminué dans le monde depuis 2000 (- 76 %), avec 2,4 millions d'infections évitées [1]. Depuis 2015, le nombre d'infections évitées grâce à la PTME est enfin devenu supérieur au nombre de nouvelles infections pédiatriques. Mais en dépit de ces progrès, l'ampleur de l'épidémie pédiatrique continue de s'accroître, essentiellement pour des raisons opérationnelles d'insuffisance d'accès aux services. En effet, la couverture insuffisante des programmes de PTME et l'utilisation de prophylaxies sub-optimales continuent d'entraver les efforts dans de nombreux pays d'Afrique, en particulier en Afrique de l'Ouest et centrale [2]. En conséquence, selon les estimations de l'ONUSIDA, 1,8 million d'enfants de moins de 15 ans vivaient avec le VIH en 2017 et 180 000 enfants ont été encore infectés en 2017 à la suite d'une TME du VIH. En 2017, 110 000 enfants de moins de 15 ans sont décédés du VIH/sida, et 86 % des nouvelles infections et des décès pédiatriques liés au VIH en 2017 sont survenus en Afrique subsaharienne [2].

Depuis les années 2000, est apparue également une nouvelle population d'adolescents vivant avec le VIH. Grâce à l'accès aux traitements ARV, la mortalité en cas d'infection périnatale par le VIH a considérablement diminué, et les enfants infectés en périnatal atteignent l'adolescence et l'âge adulte. Les populations d'adolescents infectés par le VIH pendant la période périnatale ont émergé d'abord dans les pays du Nord (Europe et États-Unis), puis progressivement en Asie, en Amérique du Sud et, plus récemment, en Afrique subsaharienne. À cela s'ajoute la population des adolescents infectés hors de la période périnatale : en 2017, 250 000 adolescents (10-19 ans) ont été infectés par le VIH, essentiellement par transmission sexuelle, ce qui porte le nombre total d'adolescents vivant avec le VIH à 1,8 million dans le monde [2]. Parmi ces nouvelles infections, 67 % sont survenues chez des jeunes filles et 33 % chez des jeunes hommes, renforçant une inégalité de genre existante [2]. En 2016, on observait une réduction de la mortalité liée au VIH dans toutes les catégories d'âge à l'exception des adolescents, seul groupe dans lequel elle continuait d'augmenter.

La population globale des adolescents vivant avec le VIH, particulièrement vulnérable, grossit en Afrique subsaharienne et pose de nombreuses questions spécifiques (annonce, observance aux traitements, rétention dans les soins, succès virologique, comportements sexuels, santé reproductive, grossesses non désirées, transition vers les files actives adultes…) [3] (cf. *chapitre « Aspects psychologiques et accompagnement de l'enfant et de l'adolescent vivant avec le VIH »*).

La complexité du diagnostic et de la prise en charge précoces de l'infection par le VIH chez l'enfant

Malgré les progrès de la prévention, les efforts pour étendre les services de soins du VIH ont été moins efficients pour les enfants et les adolescents que pour les adultes [4]. En l'absence de traitements ARV, la mortalité infantile des enfants infectés par le VIH en périnatal est élevée en Afrique, atteignant 35 % à l'âge de un an et 52 % à l'âge de deux ans [5]. La réduction de cette mortalité précoce nécessite un diagnostic et une prise en charge également précoces [6]. Le diagnostic précoce du VIH des nourrissons nés de mère infectée par le VIH, exposés ou non à une intervention de PTME, est recommandé à partir de 6 semaines de vie depuis 2008, mais il pose un véritable défi opérationnel et demeure difficile en routine en Afrique malgré les progrès [4]. En effet, ce diagnostic précoce (cf. *chapitre « Diagnostic de l'infection VIH chez l'enfant »*) doit être réalisé par un test virologique (PCR), en raison du transfert passif des anticorps maternels qui peuvent persister jusqu'à l'âge de 18 mois. Il nécessite un processus complexe cumulant plusieurs étapes successives, dont la réalisation entre en compétition avec le risque de décès précoce du nourrisson : identification des nourrissons exposés au VIH, prélèvement à 6 semaines de vie, transports des échantillons, réalisation des tests, retour des résultats au centre, à la famille et prise en charge. Ainsi, même avec un taux de couverture élevé à chaque étape du diagnostic, on estime que moins de 50 % termineront la cascade avec un diagnostic définitif [7]. De plus, il y a beaucoup d'inégalités régionales dans l'accès au dépistage précoce : ainsi en Afrique de l'Ouest et du centre, seuls 21 % des enfants exposés ont eu un diagnostic précoce réalisé avant l'âge de deux mois en 2017 alors que ces nourrissons fréquentent les consultations postnatales [8]. Ceci est encore plus problématique en cas d'allaitement maternel, qui nécessite de confirmer le diagnostic à la fin de l'allaitement maternel, comme c'est souvent le cas en Afrique. Chez le nourrisson exposé au VIH, la comorbidité infectieuse est précoce, fréquente et évitable avec une prophylaxie par cotrimoxazole, intervention simple et accessible, recommandée dès six semaines de vie et qui sera arrêtée en cas de non-infection confirmée [9].

Depuis l'accès au traitement ARV universel recommandé en 2015, la problématique de la prise en charge de l'infection pédiatrique par le VIH a évolué et consiste en priorité à relever les défis opérationnels de la « cascade d'accès au traitement antirétroviral » avec 90 % des enfants infectés par le VIH testés et connaissant leur statut ; 90 % des enfants infectés traités et 90 % des enfants traités en succès virologique [6,8]. Dans le contexte africain où les systèmes de santé demeurent déficients ou surchargés, où les ressources humaines sont rares et où existent peu d'options thérapeutiques pédiatriques, l'atteinte de ces objectifs est complexe. Les étapes documentées de la cascade d'accès au dépistage, puis au traitement ARV montrent un cumul des opportunités manquées successives : en 2017, selon l'ONUSIDA, seulement 51 % des nourrissons exposés ont reçu une proposition de test virologique avant l'âge de 2 mois, et 49 % des enfants éligibles ont été traités [2] mais avec de larges variations régionales dans la mise en œuvre du traitement ARV pédiatrique. De plus, ce traitement ARV est souvent initié tardivement, à un âge médian de 5 ans (intervalle inter-quartile : 4-9 ans) et un taux de CD4 médian de 13 %, et la rétention dans les soins est sub-optimale [10]. De nombreux obstacles à l'initiation au traitement ARV subsistent, accompagnés d'importantes inégalités régionales, en particulier en Afrique centrale et de l'Ouest : moins d'un enfant sur 5 vivant avec le VIH avait accès au traitement ARV au Tchad, au

Congo, en Guinée équatoriale, en Guinée, en Guinée-Bissau, au Liberia et en Sierra Leone en 2015 [1]. Les données pour estimer la « cascade du 90-90-90 » chez l'enfant et l'adolescent sont souvent parcellaires et peu représentatives, en particulier pour le 3e 90. Mais, il est important de noter que la suppression virologique peut atteindre 78 % (IC 95 % : 66 %-79 %) comme estimé au Cameroun, et être proche de la réponse virologique observée dans les pays du Nord [11].

Ainsi, plusieurs obstacles au déploiement de la prise en charge pédiatrique persistent, notamment en Afrique de l'Ouest et du centre : un manque de technologies simples, accessibles et abordables pour réaliser un diagnostic précoce et immédiat de l'infection (avec, en 2017, une estimation d'environ 800 000 enfants infectés par le VIH encore non dépistés) ; une disponibilité limitée de formulations pédiatriques d'ARV acceptables pour l'enfant, faciles à conserver et d'un prix raisonnable ; une insuffisance de ressources humaines capables de fournir la prise en charge nécessaire, un accès limité aux services de santé (pauvreté, disponibilité géographique des services qui sont davantage présents en zones urbaines qu'en zones rurales) ; et une très grande dépendance à des financements extérieurs.

Le VIH chez l'enfant demeure donc une préoccupation en Afrique subsaharienne, particulièrement en Afrique de l'Ouest et du Centre, avec une inégalité de la prise en charge pédiatrique par rapport à l'adulte inacceptable. Le développement et la mise en œuvre d'interventions novatrices, plus efficaces et ciblées visant à améliorer l'accès sont encore nécessaires pour atteindre les objectifs de la cascade 90-90-90 chez l'enfant. Par exemple, le développement de technologies *point of care* avec rendu immédiat du résultat virologique diminue le risque d'enfants perdus de vue en cours de cascade et permet une initiation immédiate du traitement des cas. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques à haute barrière génétique, qui soit acceptables, faciles à prendre, abordables, doit aussi préserver l'avenir des enfants infectés.

L'optimisation de la prise en charge pédiatrique nécessite ainsi l'identification des goulots d'étranglement spécifiques à chaque contexte pour y apporter les solutions adaptées, dans un environnement politique, humain et social favorable, et avec l'engagement renforcé de tous les acteurs : les gouvernements par un *leadership* plus marqué et un accroissement de la contribution nationale au financement de la prise en charge ; les partenaires techniques et financiers par un accompagnement répondant aux besoins spécifiques des pays et des acteurs ; les acteurs communautaires et les pourvoyeurs de soins de santé à travers des services adaptés et accessibles au plus grand nombre.

Liens d'intérêt

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNICEF. For Every Child, End AIDS: Seventh Stocktaking Report, 2016. [Internet] https://www.unicef.org/publications/index_93427.html

[2] UNAIDS Data 2018. Geneva: UNAIDS 2018. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf

[3] Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, *et al.* Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: A review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis* 2014;14:627-39.

[4] Abrams EJ, Strasser S. 90-90-90 – Charting a steady course to end the paediatric HIV epidemic. *J Int AIDS Soc* 2015;18 (Suppl 6):20296.

[5] Newell ML, Coovadia H, Cortina Borja M, *et al*. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: A pooled analysis. *Lancet* 2004;364:1236-43.

[6] World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – Second edition Geneva: WHO, UNAIDS; 2016. [Internet] http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[7] Ciaranello AL, Park J, Ramirez-Avila L, *et al*. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: Opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med* 2011;9:59.

[8] UNAIDS. Ending AIDS: progress toward the 90-90-90 targets. Geneva: UNAIDS 2017. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf

[9] Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.

[10] Leroy V, Malateste K, Rabie H, *et al*. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: A comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:208-19.

[11] Ateba Ndongo F, Texier G, Ida Penda C, *et al.* Virologic response to early antiretroviral therapy in HIV-infected infants: Evaluation after 2 years of treatment in the Pediacam Study, Cameroon. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:78-84.

Profil évolutif de l'infection VIH de l'enfant

Anne Esther Njom Nlend

L'infection à VIH de l'enfant regroupe deux entités. La première, la plus fréquente, est l'infection à VIH acquise par voie materno-fœtale ; la seconde, acquise par voie comportementale (sexuelle essentiellement) concerne l'adolescent. L'accès croissant aux antirétroviraux (ARV) a profondément modifié le profil évolutif de l'infection materno-fœtale. Cependant, malgré l'accès accru aux ARV, une disparité réelle existe dans l'évolution de cette affection selon que l'enfant réside dans une zone à ressources limitées d'Afrique subsaharienne ou dans les régions à revenus élevés d'Europe ou d'Amérique du Nord. Cette différence détermine presque deux profils évolutifs : l'un encore affecté par la prédominance des évènements infectieux et l'autre marqué par l'émergence des comorbidités non infectieuses.

Évolution naturelle

Il est classique de décrire une évolution bimodale de l'infection à VIH acquise par voie materno-fœtale [1].

La forme rapidement évolutive

La forme rapidement évolutive est caractérisée par une mortalité précoce avant l'âge de 1 an, avec près de 80 % des enfants décédés avant deux ans. On retrouve un déficit immunitaire majeur, conséquence d'une contamination anténatale précoce, avant la mise en place des structures clés du système immunitaire et responsable d'une sidération de celui-ci. Sur le plan biologique, le taux de CD4, souvent inférieur à 15 % à la naissance, est accompagné d'une charge virale (CV) extrêmement élevée et du maintien d'une réplication virale élevée pendant les premières années de vie. La symptomatologie clinique, sévère et majeure, se caractérise par des évènements classant sida, avec comme forme clinique particulièrement redoutable l'encéphalopathie spastique à VIH, de pronostic péjoratif et d'évolution rapidement fatale, heureusement aujourd'hui quasi-disparue chez les nourrissons pris en charge précocement.

La forme lentement évolutive

Elle correspond à une contamination plus tardive, en période périnatale ou après la naissance durant l'allaitement. L'évolution est comparable à la forme l'adulte. Sans traitement, l'état immunitaire va progressivement se dégrader et toutes les manifestations cliniques pourront s'observer avec cette aggravation. Cependant, dans ce type, la fréquence des formes pauci symptomatiques caractérisées par une parotidite chronique ou un retard statural est élevée. Parmi ces cas, certains enfants sont des progresseurs lents chez lesquels, en l'absence de traitement, la réplication virale reste basse ou contrôlée, associée à une faible activation des lymphocytes CD4. L'existence

de cette forme justifie de dépister les enfants nés de mères VIH positives même à l'adolescence, car ceux-ci, quasi asymptomatiques, peuvent transmettre l'infection et laisser suspecter une contamination par voie comportementale.

Évolution sous traitement antirétroviral

La généralisation du traitement ARV a drastiquement modifié l'évolution de l'infection chez l'enfant.

Profil évolutif clinique

Évènements cliniques classant sida

La généralisation du traitement ARV a conduit à la réduction d'évènements classant sida, notamment dans les pays du Nord, même s'il n'en est pas de même dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. La période des 6 premiers mois est la plus à risque d'hospitalisation et d'infections opportunistes Au-delà de cette période, les facteurs associés à l'apparition d'évènements classant sida seraient l'adolescence (âge > 13 ans), la CV détectable > 400 copies /ml, l'existence d'une anémie et un indice de masse corporelle (IMC) < - 2 DS (déviation standard à la moyenne) [2].

État nutritionnel, croissance et développement pubertaire

L'accès étendu au traitement ARV précoce a quasiment fait disparaître les formes marasmiques, catabolisantes de l'affection. Toutefois, dans certaines séries africaines, la malnutrition peut encore être présente chez près de 50 % des enfants à l'initiation du traitement ARV. Sous réserve d'une prise en charge nutritionnelle correcte, ces enfants peuvent avoir un développement staturo-pondéral optimal et une structuration appropriée de leurs compartiments corporels (répartition des graisses). Ainsi, les effets positifs du traitement ARV sur les Z scores de la taille et du poids pour l'âge ont été documentés en cas de traitement débuté précocement, avant l'âge de 10 ans voire 5 ans [3]. Le rattrapage pondéral, plus fréquent que le rattrapage statural, survient souvent durant les 24 premiers mois suivant le démarrage du traitement ARV. Les retards de croissance continuent à être une préoccupation dans les pays à ressources limitées, ce d'autant plus que le traitement est initié à un stade avancé de la maladie. Du fait d'un environnement très pro-inflammatoire, ces retards de croissance pourront s'accompagner de retard pubertaire simple, indépendamment des taux de CD4, avec un impact sur la densité minérale osseuse notamment au stade 5 de Tanner chez les garçons, mais aussi chez les filles à un moindre degré. Cela justifie l'intégration d'une bonne prise en charge nutritionnelle et surtout d'un monitoring rapproché de la croissance et de la puberté dès l'âge de 8 ans dans les deux sexes [4].

Développement cognitif

La mise sous traitement ARV précoce a fait disparaître l'encéphalopathie à VIH ; cependant, les conséquences cognitives à long terme de l'infection à VIH et/ou des traitements ARV sont de plus en plus documentées. Et si le bénéfice de la mise précoce sous ARV est réel en termes de survie, un suivi au long cours s'impose pour détecter les anomalies psychomotrices et comportementales des enfants infectés. On pourrait ainsi noter des scores cognitifs plus faibles chez les enfants âgés de 4 à 9 ans ainsi que

des difficultés comportementales au cours de la petite enfance [5]. Chez le très jeune nourrisson toutefois, la prise d'un traitement ARV précoce semble améliorer les performances psychomotrices, notamment la motricité et le langage.

Complications métaboliques et comorbidités non infectieuses

Les anomalies de répartition des graisses, associées ou non à des troubles du métabolisme glucidique, ont été documentées dans le suivi d'enfants sous traitement ARV. Ces lipodystrophies peuvent atteindre plus d'1/4 des enfants (voire 1/3 dans certaines séries), en association ou non avec des dyslipidémies (hyperlipidémies, hypertriglycéridémie ou anomalies du cholestérol). Dans le même ordre d'idée, chez le garçon, les gynécomasties pubertaires sont fréquentes (*figure 1*), souvent secondaires à un traitement par inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou inhibiteurs de protéase (IP) et leur réponse au traitement médical assez décevante, débouchant sur une solution chirurgicale.

Figure 1 Gynécomastie chez un adolescent infecté par le VIH traité par éfavirenz

De manière globale, les principales anomalies métaboliques ont tendance à croître avec la puberté, notamment chez la jeune fille, ce qui justifie le suivi du profil lipidique en période péripubertaire. Le risque de syndrome métabolique, d'insulinorésistance et d'intolérance glucidique semblerait corrélé au type de traitement (d'IP ou d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse – INTI), à sa durée ainsi qu'à d'autres facteurs tels que le nadir de CD4 et le périmètre abdominal. Les complications rénales, surtout depuis l'usage étendu du ténofovir (TDF), sont mentionnées chez les enfants, principalement sous forme de microalbuminurie et d'atteinte tubulaire [6]. Celles-ci ne sont pas aisément mises en évidence par les tests en routine de filtration glomérulaire ou de recherche de protéinurie. Les complications cardiaques, notamment le dysfonctionnement ventriculaire gauche plus fréquent que l'hypertrophie ventriculaire gauche, sont insuffisamment diagnostiquées en l'absence d'échographies cardiaques systématiques. Pour mémoire, on notera la survenue possible de complications pulmonaires chroniques, voire de bronchectasies.

Profil immunologique

Sur le plan immunologique, plusieurs études afro-asiatiques et européennes confirment la restauration numérique en valeur absolue des lymphocytes après mise sous traitement ARV. Cependant, une réponse immunitaire faible peut s'observer chez les enfants en suppression virologique et serait associée à un plus grand risque de morbi-mortalité. En cas de traitement tardif, la restauration immunitaire quantitative se ferait plus lentement, de même que la récupération des tests fonctionnels, même si l'activation des CD8 peut perdurer sous traitement. Les enfants à faible réponse immunologique sont ceux chez qui l'initiation du traitement aurait démarré à un stade avancé de la maladie et/ou en présence d'une comorbidité infectieuse, de type hépatite B. En fait, la correction immunitaire sera d'autant plus complète et rapide que le traitement aura été précoce.

Réponse virologique et résistance

L'évolution et la réponse virologique au traitement ARV varient en fonction du type de protocole, du cycle de vie et des systèmes de santé. Si la bonne réponse virologique est attestée sous première ligne de traitement ou sous seconde ligne de traitement à court terme, la question est celle de la permanence de cette suppression virologique et celle des rebonds. Un taux d'échec virologique oscillant autour de 20 % est rapporté dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, au seuil de CV > 1 000 copies/ml ; l'utilisation de la névirapine (NVP) plutôt que l'éfavirenz (EFV), de la stavudine (D4T), les facteurs familiaux et le genre ont été prédictifs d'échec virologique sous première ligne de traitement ARV dans les zones à ressources limitées [7]. La réponse virologique et la suppression virologique rapides réduisent le risque de virus résistants avec l'avantage d'amoindrir le réservoir viral en cas de traitement précoce. L'insuffisance de pression virologique des protocoles utilisés en routine entraîne qu'à 48 mois de traitement ARV, au moment de l'échec virologique, plus de 8/10 des enfants présentent des mutations de résistance à tous les INTI/INNTI, avec une marge d'efficacité conservée pour la plupart des IP. Cette résistance est le plus souvent acquise, due à une pression pharmacologique insuffisante en cas d'inobservance, aggravée par de longs délais de changement de traitement après un échec virologique confirmé en zones à ressources limitées. Le risque de résistance, comme celui de l'échec virologique, croît avec l'âge et est maximum à l'adolescence. Le risque de multirésistance aux trois classes majeures d'ARV y est alors maximal ; il est corrélé à la prise en charge tardive chez les adolescents infectés par voie périnatale comparativement à leurs homologues contaminés par voie sexuelle, surtout en cas de nadir CD4 bas, de CV très élevée et de régimes sans IP [8].

Mortalité sous traitement antirétroviral et profil après passage en médecine adulte

Après l'étude CHER [9], le bénéfice du traitement précoce sur la réduction de la mortalité a conduit à des modifications de l'âge à l'initiation du traitement ARV des enfants infectés, conduisant à son instauration de plus en plus précoce (voire dès la naissance). Le bénéfice sur la réduction de la mortalité est donc réel. Cependant, outre l'âge à l'initiation du traitement, la réduction de mortalité est liée à d'autres fac-

teurs, qui sont le stade clinique et les comorbidités infectieuses associées. Au cours des dernières années, l'âge à l'initiation du traitement s'est abaissé même dans les zones à ressources limitées. Le risque de mortalité persiste ; il est à la fois précoce et tardif. Le décès précoce, survenant dans les six premiers mois suivant l'initiation du traitement ARV, a été retrouvé associé au jeune âge de l'enfant (< 1 an) et à l'utilisation d'un traitement à base d'INNTI, tandis que la mortalité tardive est associée à un score Z faible de l'IMC pour l'âge ainsi qu'à une non-suppression virologique (CV supérieure à 400 copies /ml) et une faible réponse immunologique. Outre ces facteurs de mortalité précoce ou tardive, une surmortalité globale pouvant atteindre 40 % de décès surviendrait durant les 6 premiers mois de la mise en route du traitement [10]. Toutefois, les données de mortalité en Afrique sont biaisées d'une part par le faible taux de rétention dans les cohortes et, d'autre part, par les difficultés d'aiguillage et de transfert après la transition en médecine adulte. La surmortalité à l'adolescence des enfants infectés par voie périnatale serait liée à de nombreux facteurs parmi lesquels l'inobservance, l'interruption de traitement fréquente à cet âge et la prise en charge tardive.

De plus, l'évolution après le transfert en médecine adulte est affectée par les modalités et types de transferts et, surtout, l'âge au moment de celui-ci [11]. L'adhésion au traitement pourrait se réduire d'au moins 25 % par rapport aux taux pré-transfert ; les risques de sortie du parcours de soins ainsi que de mortalité sont réels et associés à l'état clinico-biologique avant le transfert, auquel peut se rajouter une décompensation mentale ; autant de préoccupations qui justifient de bien préparer cette étape critique pour un meilleur bénéfice sur la survie et la qualité de vie.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Tindyebwa D, Janet Kayita, J Philippa Musoke P, *et al* (eds). Manuel sur le sida pédiatrique en Afrique. Édité par le Réseau africain pour les soins aux enfants affectés par le sida (ANECCA), 3e édition, 2017. [Internet] https://anecca.org/wp-content/uploads/2017/12/FR-HIV-in-Africa_web.pdf

[2] Traisathit P, Delory T, Ngo-Giang-Huong N, *et al*. Brief report: AIDS-defining events and deaths in HIV-infected children and adolescents on antiretrovirals: A 14-year study in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77(1):17-22.

[3] Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, *et al*. Paediatric WADA IeDEA Collaboration. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e159-68.

[4] Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, *et al.* Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviraltherapy. *AIDS* 2015;29:609-18.

[5] Debeaudrap P, Bodeau-Livinec F, Pasquier E, *et al*. ANRS-Pediacam study group. Neurodevelopmental outcomes in HIV-infected and uninfected African children. *AIDS* 2018;32:2749-57.

[6] Innes S, Patel K. Noncommunicable diseases in adolescents with perinatally acquired HIV-1 infection in high-income and low-income settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2018;13:187-95.

[7] Njom Nlend AE, Motaze AN, Ndiang ST, *et al.* Predictors of virologic failure on first-line antiretroviral therapy among children in a referral pediatric center in Cameroon. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1067-72.

[8] Chandrasekaran P, Shet A, Srinivasan R, *et al*. Long-term virological outcome in children receivingfirst-line antiretroviral therapy. *AIDS Res Ther* 2018;15:23.

[9] Cotton MF, Violari A, Otwombe K, *et al.* Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: Results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet* 2013;382:1555-63.

[10] Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian 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;18:171-80.

[11] Fish R, Judd A, Jungmann E, *et al*. HIV Young Persons Network (HYPNet). Mortality in perinatally HIV-infected young people in England following transition to adult care: An HIV Young Persons Network (HYPNet) audit. *HIV Med* 2014;15:239-44.

Manifestations cliniques

Pierre Frange

Le développement et la diffusion des antirétroviraux (ARV) pédiatriques ont modifié significativement les symptômes cliniques observés chez les enfants vivant avec le VIH. Ils ont permis une réduction drastique de l'incidence de la majorité des infections opportunistes. Ainsi, de nombreuses complications infectieuses actuellement observées chez les enfants traités par ARV ne sont pas nécessairement liées à l'existence d'un déficit immunitaire cellulaire. Dans les pays à faibles ressources, une méta-analyse récente portant sur plus de 55 000 enfants a montré que les infections les plus souvent observées chez les enfants naïfs d'ARV étaient les pneumopathies bactériennes (25 %), les tuberculoses pulmonaires (10 %), extra-pulmonaires (7 %) ou combinées (12 %), et les candidoses orales et œsophagiennes (8 %). Chez les enfants traités par ARV, les infections les plus fréquentes étaient les pneumopathies bactériennes (22 %), les tuberculoses pulmonaires et extra-pulmonaires (9 %) et les infections à *Varicella zoster virus* (VZV) (8 %) [1]. Dans ces pays, le VIH est encore un facteur de risque majeur de pneumopathie chez l'enfant, avec un risque de survenue de pneumopathie (toutes causes confondues) multiplié par 6,5 et un risque de décès lié à une pneumopathie multiplié par 5,9 en comparaison aux enfants séronégatifs pour le VIH [2].

Spécificité pédiatrique des principales complications infectieuses

Pneumocystose

Elle peut être observée à tout âge et dès 2 à 3 mois de vie. L'infection à *Pneumocystis jirovecii* est l'une des principales causes de pneumonie sévère (15 à 30 %) et de décès (30 à 50 %) chez les nourrissons infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère. Elle se manifeste par une pneumopathie fébrile d'évolution plus ou moins rapide avec image radiologique interstitielle ou plus souvent alvéolo-interstitielle. Elle peut être le premier symptôme de la maladie ou n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution. Le diagnostic doit être évoqué chez tout nourrisson exposé au VIH ou infecté par le VIH n'ayant pas reçu de prophylaxie par cotrimoxazole et présentant une dyspnée. Le diagnostic de confirmation est établi sur l'isolement du *Pneumocystis* dans le liquide alvéolaire obtenu par fibro-aspiration, examen rarement possible dans les pays à ressources limitées. Un diagnostic empirique est souvent proposé et le traitement légitimement débuté sans preuve formelle.

Infection à *Candida albicans*

Au niveau de la bouche, elle correspond au muguet, qui se manifeste chez le nourrisson par une hypersalivation et un refus de s'alimenter et, chez le grand enfant, par une gêne douloureuse et une perte de goût des aliments. Une candidose buccale doit conduire à évoquer le diagnostic d'infection à VIH lorsqu'elle se manifeste après la

période néonatale (après 6-8 semaines de vie), sans traitement antibiotique préalable et/ou qu'elle est récurrente ou prolongée (plus de 30 jours). En cas de déficit immunitaire sévère, la candidose s'étend fréquemment à l'œsophage, se traduisant chez le grand enfant par une dysphagie, une odynophagie et/ou des douleurs rétrosternales. Le diagnostic est essentiellement clinique et la fibroscopie œsophagienne généralement superflue. Le traitement par nystatine (en cas d'atteinte orale isolée) ou fluconazole (en cas d'atteinte œsophagienne) est rapidement efficace.

Infection à CMV

La choriorétinite est exceptionnelle chez les nourrissons mais possible à partir de l'âge de 4-5 ans. Avant cet âge, l'infection à CMV est souvent responsable d'hépatite associée à des cytopénies (thrombopénie, neutropénie). Les signes respiratoires sont le plus souvent discrets, associés à un infiltrat interstitiel. Des encéphalopathies liées au CMV ont été décrites.

Infection à cryptosporidies

L'infection concerne en règle générale l'enfant de plus de 4-5 ans et elle entraîne une diarrhée chronique douloureuse pouvant aboutir à un syndrome cachectique. Les oocystes de cryptosporidies ne sont pas toujours excrétés dans les selles et peuvent n'être vus qu'à l'analyse d'un fragment biopsique jéjunal.

Autres infections opportunistes

De nombreux autres germes sont susceptibles d'entraîner une infection grave dans le contexte de déficit immunitaire sévère lié au VIH. La toxoplasmose, les infections à *Cryptococcus neoformans* et à mycobactéries atypiques sont observées avec l'avancée en âge des enfants et leur rencontre avec ces micro-organismes.
En l'absence d'accès au scanner, le diagnostic de toxoplasmose cérébrale est souvent difficile. Ainsi, tout tableau clinique associant de la fièvre, un déficit neurologique localisé et/ou une crise convulsive (localisée ou généralisée) chez un enfant immunodéprimé sans prophylaxie par le cotrimoxazole, doit faire évoquer ce diagnostic et faire initier sans délai un traitement curatif probabiliste.
En cas de suspicion de cryptococcose neuroméningée, une ponction lombaire devra être réalisée. L'observation au microscope de levures encapsulées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) coloré à l'encre de Chine signe le diagnostic, même si la sensibilité (80 %) de cet examen est moins bonne que celle de la recherche de l'antigène cryptococcique dans le sang ou le LCR (> 95 %), rarement disponible.
Les infections à mycobactéries atypiques requièrent le plus souvent un déficit immunitaire sévère et prolongé avant d'être symptomatiques.

Infections non nécessairement liées à un déficit de l'immunité cellulaire

Le déficit de l'immunité cellulaire s'accompagne toujours d'anomalies de l'immunité humorale, mais ces anomalies peuvent parfois précéder le déficit de l'immunité cellulaire et entraîner une susceptibilité isolée aux infections bactériennes.

D'autres infections, bien que banales dans l'enfance, doivent faire évoquer un déficit immunitaire et conduire à un dépistage du VIH en cas de récurrences fréquentes ou de sévérité particulière. C'est notamment le cas des infections à *Herpes simplex virus* (HSV) ou *Varicella zoster virus* (VZV).
La tuberculose est particulièrement fréquente chez les enfants vivant avec le VIH. Cela justifie que, dans les pays où elle est particulièrement fréquente, la tuberculose soit recherchée systématiquement chez tout enfant VIH+ et que l'infection à VIH soit recherchée chez tout enfant présentant une tuberculose. L'infection à VIH rend également plus difficile le diagnostic de tuberculose, avec notamment une sensibilité et une spécificité particulièrement médiocres des approches diagnostiques basées sur les signes cliniques. La tuberculose extra-pulmonaire est plus fréquente en cas d'immunodéficience profonde. Deux localisations sont particulièrement fréquentes : adénite tuberculeuse (souvent cervicale, mesurant plus de 2 cm, indolore, persistante plus d'un mois et résistant au traitement antibiotique) et pleurésie. Deux formes disséminées s'observent plus fréquemment chez l'enfant de moins de 5 ans : la méningite tuberculeuse et la miliaire pulmonaire. Chez l'enfant plus grand, peuvent également survenir des tuberculoses abdominales avec ascite, un tableau arthritique ou ostéomyélitique et une péricardite. La dimension familiale et sociale de ce type d'infection justifie une coordination et une transmission des informations entre les différentes équipes médicales impliquées. De plus, en comparaison aux enfants séronégatifs pour le VIH, la mortalité liée à la tuberculose reste supérieure chez les enfants vivant avec le VIH (particulièrement chez ceux ne recevant pas de traitement ARV), même chez ceux recevant un traitement antimycobactérien [3].

Autres manifestations cliniques

Pneumopathie lymphoïde

Elle atteint 20 à 30 % des enfants de plus de 3 ans non traités par ARV. La définition stricte en est histologique, marquée par un infiltrat lymphocytaire massif dans les septa inter-alvéolaires. Il est en fait exceptionnel que la biopsie soit proposée. C'est un diagnostic de suspicion, établi sur la constatation radiologique d'un syndrome interstitiel franc, l'absence de germe (notamment de mycobactéries) et l'hyperlymphocytose du liquide de fibro-aspiration. Le rôle du virus d'Epstein Barr (EBV) a été suggéré, ainsi que celui de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ayant un effet cytopathogène sur les macrophages alvéolaires infectés par le VIH.

Atteintes rénales

Des atteintes rénales identiques à celles de l'adulte ont été décrites, mais leur incidence n'est pas connue avec précision chez l'enfant. Les pathologies rénales peuvent être glomérulaires ou tubulo-interstitielles et peuvent résulter de l'infection à VIH en elle-même, d'infections opportunistes, de pathologies dysimmunitaires et/ou de toxicités médicamenteuses. La principale complication néphrologique en pédiatrie semble être le syndrome néphrotique lié à la néphropathie associée au VIH (*HIV-associated nephropathy*, HIVAN) [4]. Cependant, l'incidence des atteintes rénales semble modeste chez les enfants traités efficacement par ARV. Ainsi, une récente étude menée en Afrique du Sud chez 620 enfants et adolescents (âge médian = 12 ans) sous traitement depuis une

durée médiane de 7,6 ans (avec une virémie indétectable chez plus de 75 % d'entre eux), a retrouvé des prévalences de protéinurie, microalbuminurie et hypertension artérielle relativement faibles (respectivement 6,6 %, 8,5 % et 13,6 %) [5].

Atteintes cardiaques

Les pathologies cardiaques sont bien décrites chez les enfants et leur incidence augmente avec l'âge. Leur spectre est varié : cardiomyopathie, épanchement péricardique, dysfonction diastolique ventriculaire gauche, hypertrophie du ventricule gauche, diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Une étude réalisée au Zimbabwe suggérait que 12 % des hospitalisations des adolescents VIH+ étaient liées à une pathologie cardiaque [6]. Une autre étude indiquait une fréquence élevée d'anomalies cardiaques échographiques (dont plus de la moitié étaient asymptomatiques) chez des adolescents vivant à Harare dont l'infection à VIH avait été diagnostiquée tardivement pendant l'enfance [7]. Si la fréquence des pathologies cardiaques est moindre chez les enfants pris en charge plus précocement à l'ère des multithérapies, comme observé dans l'expérience française, l'exposition prolongée à certains ARV pourrait cependant avoir un impact à long terme sur la fonction cardiaque [8,9].

Atteintes hématologiques

Elles sont fréquentes et peuvent être le mode de révélation de l'infection à VIH. Il s'agit essentiellement de cytopénie autoimmune à moelle riche, portant sur les plaquettes et, avec une moindre fréquence, sur les polynucléaires. Elles se distinguent nettement des hypoplasies médullaires, responsables d'une pancytopénie plus ou moins profonde, observées après plusieurs années d'évolution dans un contexte de déficit immunitaire sévère et dont l'étiologie est souvent toxique (zidovudine, ganciclovir…) et/ou infectieuse (mycobactérie, CMV).

Tumeurs

Le spectre des cancers chez les enfants vivant avec le VIH varie selon l'âge. L'infection à VIH est associée à un risque significativement accru de lymphomes B non-hodgkiniens, de lymphomes de Burkitt et de sarcomes de Kaposi, ce dernier étant beaucoup moins fréquent chez les jeunes enfants que chez les adolescents [10]. À la différence des jeunes enfants atteints de sarcome de Kaposi qui ont fréquemment des taux de CD4 élevés au diagnostic et des sarcomes de dissémination lymphatique, les adolescents, comme les adultes, ont plus fréquemment des taux de CD4 bas et des formes cutanées. Chez les enfants, le nombre absolu de lymphocytes T CD4+ seul est insuffisant pour évaluer le risque de pathologies malignes ; la durée d'immunodéficience est un facteur de risque important du développement de pathologies malignes chez les adolescents et jeunes adultes. Les syndromes lymphoprolifératifs B et T, fréquemment observés chez les enfants et souvent à des taux de lymphocytes T CD4+ préservés, peuvent représenter un état pré-néoplasique. Le risque de transformation maligne de ces pathologies à l'adolescence et au-delà reste mal connu. Des cas de cancers atypiques et rares (léiomyosarcome…) ont également été rapportés chez les enfants et adolescents.

Classification symptomatologique

Une classification des symptômes de la maladie a été proposée par l'Organisation mondiale de la santé en 2007. Elle est fondée sur le degré de déficit immunitaire, apprécié en fonction de l'âge (*tableau 1*) et sur la symptomatologie (*tableau 2*). Si les recommandations préconisent unanimement l'instauration d'un traitement ARV chez tous les enfants et adolescents VIH+, quels que soient leur stade clinique et leur niveau de déficit immunitaire, cette classification peut permettre d'apprécier le niveau d'urgence auquel ce traitement doit être initié.

Tableau 1 Classification du déficit immunitaire associé au VIH chez l'enfant (Organisation mondiale de la santé, 2007)

Classification du déficit immunitaire associé au VIH	CD4 en fonction de l'âge			
	≤11 mois (%)	12-35 mois (%)	36-59 mois (%)	≥ 5 ans (cellules/mm³)
Non significatif	> 35	> 30	> 25	> 500
Modéré	30-35	25-30	20-25	350-499
Avancé	20-29	20-24	15-19	200-349
Sévère	< 25	< 20	< 15	< 200 ou < 15 %

Tableau 2 Classification clinique du VIH/sida pédiatrique (Organisation mondiale de la santé, 2007)

Stade 1
Asymptomatique Lymphoadénopathie persistante généralisée (adénopathies > 1 cm persistantes dans au moins deux sites anatomiques (à l'exclusion des adénopathies inguinales)
Stade 2
Hépato-splénomégalie Prurigo Infections fongiques unguéales Chéilite des commissures Érythème linéaire gingival *Molluscum contagiosum* extensif Infection diffuse à papillomavirus Ulcérations orales récurrentes (épisode actuel et au moins un autre épisode dans les 6 derniers mois) Hypertrophie parotidienne bilatérale inexpliquée Zona Infections ORL récurrentes ou chroniques (otite moyenne, otorrhée, sinusite, angine) (épisode actuel et au moins un autre épisode dans les 6 derniers mois)

Tableau 2 (Suite)

Stade 3
Symptômes/pathologies pour lesquels un diagnostic peut être effectué sur la base de l'examen clinique ou d'examens complémentaires simples
Malnutrition modérée (jusqu'à - 2 DS) inexpliquée ou ne répondant pas à une prise en charge standard
Diarrhée persistante inexpliquée (14 jours ou plus)
Fièvre persistante inexpliquée (supérieure à 37,5 °C, intermittente ou constante, d'une durée supérieure à 1 mois)
Candidose orale persistante (après l'âge de 6-8 semaines)
Leucoplasie orale chevelue
Gingivite ou périodontite aiguë ulcéronécrosante
Tuberculose pulmonaire ou ganglionnaire
Pneumopathies d'allure bactérienne sévères récurrentes (épisode actuel et au moins un autre épisode dans les 6 derniers mois)
Symptômes/pathologies pour lesquels un test de confirmation est nécessaire
Pneumopathie interstitielle lymphoïde symptomatique
Pathologie pulmonaire chronique associée au VIH, incluant les dilatations des bronches
Anémie (< 8 g/dl), neutropénie (< 500/mm^3) et/ou thrombopénie chronique (< 50 000/mm^3) inexpliquées
Stade 4
Symptômes/pathologies pour lesquels un diagnostic peut être effectué sur la base de l'examen clinique ou d'examens complémentaires simples
Malnutrition sévère (≥ – 3 DS)/cachexie inexpliquée ou ne répondant pas à une prise en charge standard
Pneumocystose
Infections sévères récurrentes présumées bactériennes (telles que empyème, pyomyosite, infection ostéo-articulaire ou méningite, à l'exclusion des pneumopathies) (épisode actuel et au moins un autre épisode dans les 6 derniers mois)
Infections herpétiques chroniques (cutanée ou orolabiale durant plus d'un mois, ou viscérale)
Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
Tuberculose extra-pulmonaire
Sarcome de Kaposi
Infection à CMV (rétinite ou atteinte d'un autre organe après l'âge de 1 mois)
Toxoplasmose du système nerveux central (après l'âge de 1 mois)
Cryptococcose extra-pulmonaire (incluant les méningites)
Encéphalopathie à VIH
Symptômes/pathologies pour lesquels un test de confirmation est nécessaire
Infection fongique endémique disséminée (coccidioïdomycose, histoplasmose)
Infection disséminée à mycobactérie atypique
Cryptosporidiose chronique (avec diarrhée)
Isosporose chronique
Lymphome cérébral ou lymphome B non hodgkinien
Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Cardiomyopathie ou néphropathie liée au VIH

DS : déviation standard.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants :

– Honoraires (activités de conseil et de formation) : MSD France, Janssen-Cilag, Bristol-Myers-Squibb.

– Soutien pour participation à des conférences nationales et internationales : MSD France, Janssen-Cilag, Gilead Sciences, Bristol-Myers-Squibb.

Références

[1] B-Lajoie MR, Drouin O, Bartlett G, *et al*. Incidence and prevalence of opportunistic and other infections and the impact of antiretroviral therapy among HIV-infected children in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1586-94.

[2] Theodoratou E, McAllister DA, Reed C, *et al*. Global, regional, and national estimates of pneumonia burden in HIV-infected children in 2010: A meta-analysis and modelling study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1250-8.

[3] Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, *et al*. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:285-95.

[4] Ramsuran D, Bhimma R, Ramdial PK, *et al*. The spectrum of HIV-related nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27:821-7.

[5] Frigati L, Mahtab S, Nourse P, *et al*. Prevalence of risk factors for chronic kidney disease in South African youth with perinatally acquired HIV. *Pediatr Nephrol* 2019;34:313-8.

[6] Ferrand RA, Bandason T, Musvaire P, *et al*. Causes of acute hospitalization in adolescence: Burden and spectrum of HIV-related morbidity in a country with an early-onset and severe HIV epidemic: A prospective survey. *PLoS Med* 2010;7:e1000178.

[7] Miller RF, Kaski JP, Hakim J, *et al*. Cardiac disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013;56:576-82.

[8] Lipshultz SE, Wilkinson JD, Thompson B, *et al*. Cardiac Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Perinatally HIV-Infected Children: The CHAART-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2240-7.

[9] Williams PL, Correia K, Karalius B, *et al*. Cardiac status of perinatally HIV-infected children: Assessing combination antiretroviral regimens in observational studies. *AIDS* 2018;32:2337-46.

[10] Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, *et al*. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: A review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis* 2014;14:627-39.

Diagnostic

Almoustapha Issiaka Maiga, Joseph Fokam

Introduction

Le diagnostic précoce du VIH chez l'enfant né de mère séropositive au VIH a pour but principal la mise sous traitement antirétroviral (ARV) la plus rapide possible des enfants infectés. C'est aussi un indicateur clé de l'efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME) [1]. Afin d'atteindre les objectifs d'élimination de la TME dans les pays à ressources limitées, l'usage des DBS (*dried blood spots*), sang séché sur papier buvard, est essentiel pour la mise à l'échelle du diagnostic précoce. La détection des enfants exposés au VIH est fondamentale, et les stratégies visant à avancer sur ce point impliquent un dépistage précoce lors des visites de vaccination, l'incitation des adultes de la famille à faire dépister leurs enfants, ainsi qu'un dépistage à l'initiative du prestataire dans les dispensaires et les hôpitaux où les enfants sont examinés pour des maladies ou une malnutrition [1,2]. Plusieurs initiatives sont en cours pour permettre un accès plus élargi au diagnostic des enfants exposés au VIH. Le programme *Start Free Stay Free AIDS Free* de l'ONUSIDA, ciblé sur les 0-24 ans, propose une approche qui couvre tout le cycle de vie pour parvenir à une génération sans sida [3]. L'UNICEF dispose aussi d'un plan d'accélération pour augmenter la couverture du diagnostic précoce de 21 à 64 % d'ici fin 2020, avec l'accès élargi aux technologies des *point of care* (POC) [4]

Quelques définitions

- **PCR-ADN** : acronyme anglais de *polymerase chain reaction*, réaction de polymérisation en chaîne de l'ADN. C'est une technique d'amplification enzymatique par polymérase qui permet, à partir d'un fragment d'ADN, d'en obtenir un grand nombre (plusieurs millions) de copies identiques. Cette technique est utilisée pour détecter l'ADN du VIH, et est généralement utilisée pour le diagnostic précoce chez le nourrisson (*Early Infant Diagnosis*).
- **PCR-ARN** : permet de quantifier le nombre de copies d'ARN du VIH circulant dans le sang d'une personne infectée. C'est ce qui est communément appelée « charge virale ».
- **Diagnostic précoce ou *Early Infant Diagnosis* (EID) en anglais** : ensemble des technologies de biologie moléculaire permettant de faire la détection du VIH chez un nouveau-né dans les premières semaines à trois mois de vie.
- ***Point of care*** (POC) : les tests au *point of care* sont des tests médicaux effectués à l'extérieur d'un laboratoire. Ils sont aussi connus sous les noms de test au chevet du patient, test de proximité, test à distance, test mobile et de diagnostic rapide. Ce terme peut englober n'importe quel test médical d'un patient qui est administré de façon ponctuelle et qui donne des résultats rapides. La plupart des appareils d'analyse de POC sont des appareils électroniques portatifs avec des outils de biologie moléculaire. Il en existe une multitude sur le marché pour le diagnostic du VIH chez les enfants nés de mère séropositive au VIH.

Techniques diagnostiques

La technique à utiliser pour diagnostiquer l'infection à VIH de l'enfant dépend essentiellement de son âge. Chez les enfants de moins 18 mois, le diagnostic moléculaire par PCR est fortement recommandé pour pallier le risque de sérologies faussement négatives chez certains enfants infectés, compte tenu de la persistance des anticorps maternels (38,3 % en général) [5], de l'ordre de 8 % entre 9-18 mois [6]. Ainsi, le diagnostic du VIH par détection des anticorps n'est recommandé chez l'enfant qu'après l'âge de 18 mois [2,5,7].

Chez l'enfant de moins de 18 mois

Le diagnostic moléculaire repose sur la détection des acides nucléiques du virus présents chez l'enfant. Il peut se faire selon deux approches.

Les tests utilisant l'ADN viral

Ce type de test est le plus utilisé pour le diagnostic du VIH chez les enfants nés de mères séropositives au VIH. Il repose sur une PCR classique réalisée sur du sang total ou des PBMC. C'est un test généralement semi-quantitatif qui permet de rendre un résultat qualitatif (c'est-à-dire négatif ou positif). Il peut aussi être quantitatif, permettant de mesurer en particulier la taille du réservoir viral. Plusieurs plateformes sont actuellement disponibles. Certaines demandent des manipulations complexes et longues, ainsi que des personnels bien formés aux techniques de biologie moléculaire. D'autres sont plus simples, comme celles des POC, faciles à réaliser sur une goutte de sang prélevée chez l'enfant et donnant un résultat dans un délai qui varie entre 50 et 90 minutes. Les POC les plus performants sur le marché aujourd'hui sont les m-PIMA™ (Abbott), SAMBA (DRW) et GeneXpert® (Cepheid). Ils ont l'avantage de combiner l'utilisation des tests de quantification de l'ARN viral, du diagnostic précoce mais aussi d'autres infections (tuberculose active, hépatites virales B et C, virus du papillome humain, etc.). Une pré-qualification OMS, avec spécificité > 98 %, est fortement recommandée avant usage en clinique de routine.

Les tests utilisant l'ARN viral

La quantification de l'ARN viral ou charge virale (CV), généralement utilisée pour le suivi des patients infectés par le VIH, peut aussi l'être comme test de diagnostic ; les seuils positifs renseignent sur l'infection de l'enfant, mais tout seuil en dessous de la limite de détection ne permet pas de rendre un résultat négatif (surtout avec l'impact de la PTME sur la baisse de la CV). La sensibilité diagnostique de la PCR ARN est équivalente à celle de la PCR ADN en l'absence de traitement.

Chez l'enfant de plus de 18 mois

Les tests sérologiques permettent le diagnostic du VIH chez les enfants de plus de 18 mois car l'enfant ne présente plus les anticorps de la mère. Plusieurs trousses commerciales sont disponibles sur le marché. Ces tests sont basés sur la détection des anticorps dirigés contre une ou plusieurs protéines (antigènes) du virus. D'autres tests utilisent la détection des antigènes viraux tel que l'antigène P24, et sont utilisés dans le diagnostic précoce. Les tests sérologiques se font avec des trousses prêtes à l'emploi avec des automates mais aussi avec les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)

qui sont unitaires et pré-qualifiés par plusieurs instances internationales (Fonds mondial, OMS…). Ils peuvent être réalisés dans un contexte d'absence de biologie moléculaire pour confirmer une exposition de l'enfant au VIH.

Diagnostic précoce du VIH : différences entre Nord et Sud

Dans les pays du Nord, le diagnostic précoce du VIH est réalisé systématiquement à la naissance par détection du génome viral chez l'enfant à l'aide des plateformes conventionnelles, alors que dans les pays du Sud, il se fait généralement à partir de 6 semaines de vie et de plus en plus souvent avec les POC, dans l'optique d'accroître l'accès au test et d'améliorer le délai de rendu du résultat [2,8]. Ces efforts permettent de réduire les disparités Nord-Sud et d'aller vers une élimination progressive de la TME dans les pays du Sud [2].
L'algorithme présenté *figure 1* résume la démarche diagnostique du VIH chez l'enfant exposé, reposant sur la détection des acides nucléiques du virus présents chez l'enfant de moins de 18 mois et sur la sérologie après l'âge de 18 mois [2].

En pratique : démarche diagnostique du VIH chez l'enfant exposé

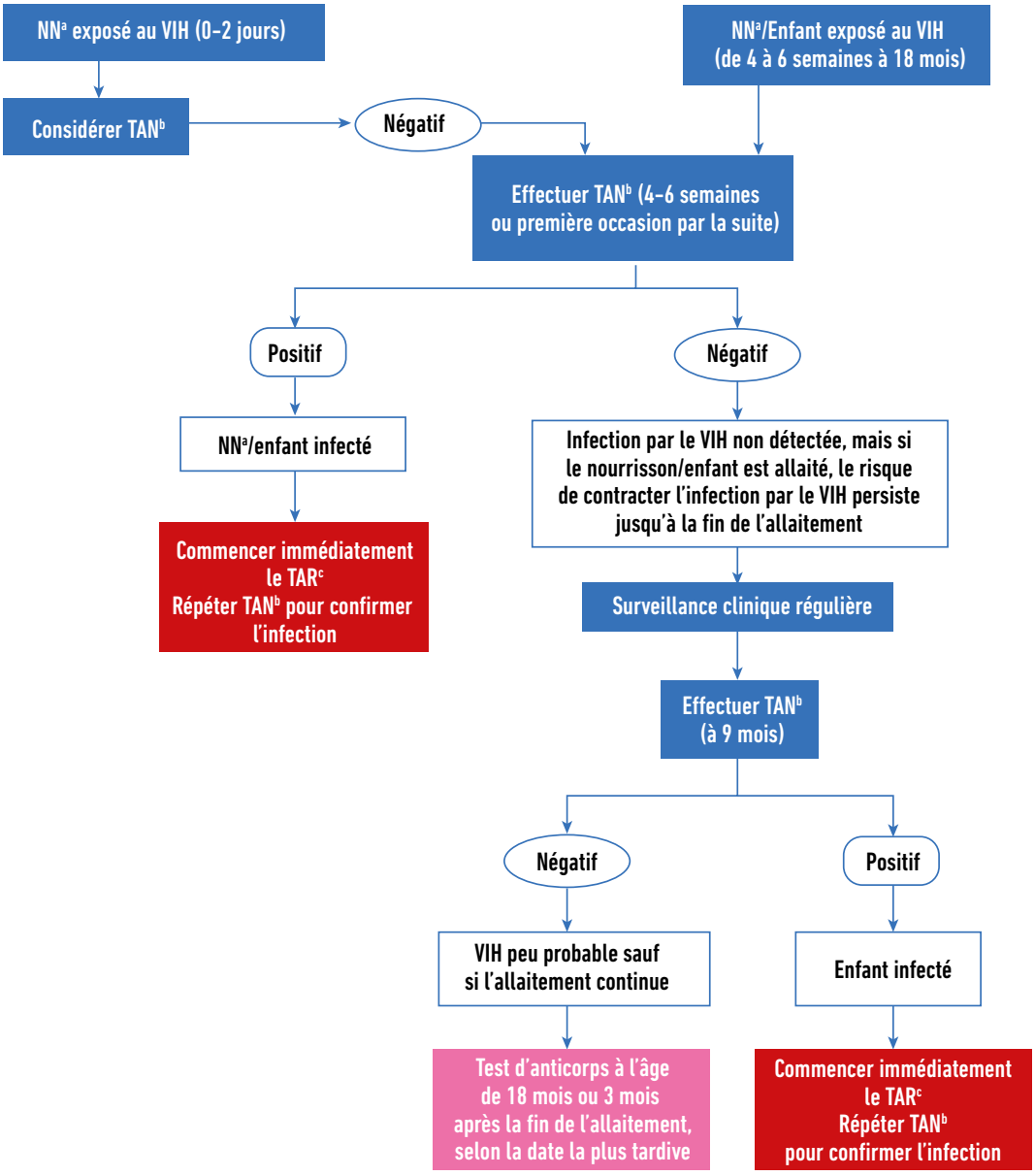
Chez les nourrissons (< 18 mois)

Pour établir la présence d'une infection à VIH chez les nourrissons et les enfants de moins de 18 mois exposés au VIH :
• pour les nouveau-nés, effectuer le test immédiatement à la naissance (en faisant attention à la sensibilité du test, d'environ 68 % pour certains appareils à ce jour) ou autour de la première visite postnatale (généralement 4 à 6 semaines) ;
• si le résultat est positif, initier le traitement ARV sans délai. Dans le même temps, refaire le test pour confirmer l'infection à VIH ;
• le risque de TME du VIH persiste aussi longtemps que l'allaitement maternel se poursuit, sauf si la mère est sous traitement avec une CV indétectable.

Chez les enfants de plus de 18 mois nés de mères séropositives pour le VIH

Le diagnostic du VIH chez l'enfant de plus de 18 mois se fait exactement comme pour les adultes, à l'exception de la prise en compte de l'option de l'allaitement. Comme chez l'adulte, il faut confirmer un premier test positif par un test plus spécifique permettant de faire le typage du VIH (type 1 ou 2), voire le sérotypage (VIH-1 groupes M, N, O, ou P).
• Un premier test sérologique non réactif (négatif) chez un enfant non allaité au sein, signifie que l'enfant n'est pas infecté.
• Un premier test sérologique non réactif chez un enfant allaité au sein signifie que l'enfant est séronégatif au VIH, mais implique de réaliser un dernier test 3 mois après la fin de l'allaitement pour confirmer :
– si ce dernier test est non réactif l'enfant est déclaré séronégatif ;
– si ce dernier test est réactif, il est nécessaire de faire un deuxième test pour confirmer la séropositivité.

Figure 1 Algorithme de diagnostic du VIH chez les nourrissons de moins de 18 mois nés de mères séropositives



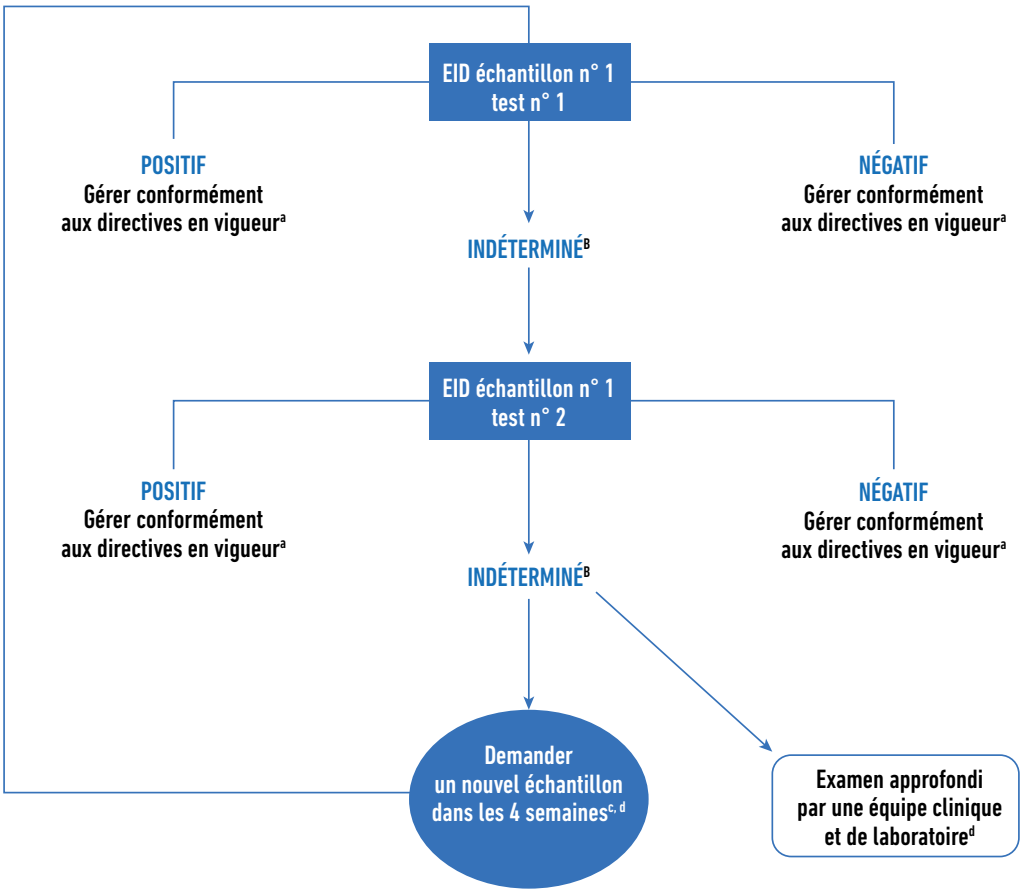
[a] *NN : nouveau-né.*
[b] *TAN : test acide nucléique.*
[c] *TAR : traitement antirétroviral.*
Source : OMS 2018.

- Si le premier test sérologique est positif :
  - faire un deuxième test de confirmation :
    - si celui-ci est réactif, l'enfant est infecté par le VIH ;
    - si le deuxième test est non réactif, il y a une discordance ;
  - faire une PCR-ADN ou un 3e test sérologique (test plus spécifique) pour les cas discordants :
    - si la PCR-ADN ou le 3e test sérologique est positif, l'infection de l'enfant est confirmée ;
    - si la PCR-ADN ou le 3e test sérologique est négatif, l'enfant est non infecté et le test doit être confirmé 6 semaines après en dehors d'un éventuel allaitement maternel.

Conduite à tenir en cas de diagnostic indéterminé

Un test indéterminé se traduit par tout résultat détecté positif après le cycle seuil d'amplification du contrôle interne durant la PCR. Sur un appareil de Roche, ce cycle seuil correspond au 33e cycle d'amplification de la PCR.
Tous les tests indéterminés doivent être répétés sur le même échantillon, si et quand disponible. Si le même échantillon ne peut pas être réutilisé, un nouvel échantillon doit être demandé et testé le plus rapidement possible. Pour les échantillons avec deux résultats de tests indéterminés, un nouvel échantillon doit être demandé. Pour les nourrissons testés à plusieurs reprises avec résultat de test toujours indéterminé, il est suggéré qu'une équipe d'experts examine les informations cliniques et les résultats des tests afin de déterminer les meilleurs soins de suivi. L'algorithme *figure 2* résume la gestion des cas indéterminés.

Figure 2 Gestion des cas de diagnostic précoce avec résultats indéterminés



[a] *Voir les lignes directrices 2016 consolidées de l'OMS sur les antirétroviraux.*
[b] *Ne notez pas comme positif ni ne commencez un TAR, mais maintenez une prophylaxie conforme aux directives en vigueur.*
[c] *Les échantillons répétés doivent avoir la priorité dans le laboratoire.*
[d] *Une équipe de biologistes, de cliniciens ou de pédiatres, des experts de cas complexes (si possible) et des aidants naturels devraient examiner les résultats répétés indéterminés dans deux échantillons séparés, accompagnés d'informations cliniques. Les nourrissons doivent être activement suivis pour assurer le suivi et la rétention.*
EID : early infant diagnosis.

Les difficultés du diagnostic précoce du VIH chez l'enfant exposé

Plusieurs obstacles entravent le diagnostic précoce du VIH chez l'enfant dans les pays du Sud comme au Nord. Notamment, la couverture en consultations prénatales, qui reste sous-optimale, ne permet pas le dépistage de toutes les femmes enceintes séropositives au VIH ; la faible couverture du diagnostic précoce chez les enfants (atteignant seulement 21 % des nouveau-nés exposés au VIH en Afrique de l'Ouest et du centre) limite aussi la mise sous traitement des enfants infectés [4]. Cette situation rend compte de la persistance d'un risque considérable de mortalité infantile associée au VIH dans les pays à forte prévalence du VIH, et constitue un obstacle majeur à l'atteinte de l'élimination de la TME [9,10]. Par ailleurs, l'exposition croissante à la PTME option B+, conduirait à une fréquence croissante de résultats indéterminés chez l'enfant, avec un risque d'erreurs de diagnostic, et requiert donc une standardisation des appareils de diagnostic moléculaire disponibles sur le marché [11].

Retard de diagnostic

Les femmes enceintes dont le statut sérologique n'est pas connu devraient être dépistées avant leur accouchement. Les enfants nés dans ces conditions présentent des risques élevés d'infection par le VIH et devraient suivre la même démarche diagnostique que les autres enfants.

Conclusion

Le diagnostic du VIH chez les nouveau-nés de mères séropositives au VIH doit se faire de façon précoce (dans les trois mois après la naissance) compte tenu des avantages d'un traitement précoce sur la vie de l'enfant au long terme. Privilégier la mise en place des POC dans les zones difficiles d'accès où les plateformes standard ne sont pas disponibles est impératif. L'utilisation des POC a considérablement amélioré le diagnostic précoce du VIH en fournissant un résultat immédiat permettant de faire entrer l'enfant très vite dans une filière de soins.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Saounde Temgoua EM, Nkenfou CN, Zoung-Kanyi Bissek AC, *et al*. HIV-1 Early infant diagnosis is an effective indicator of the prevention of mother-to-child transmission program performance: Experience from Cameroon. *Curr HIV Res* 2015;13:286-91.

[2] WHO. Update Recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and early infant diagnosis of HIV. 2018. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf?ua=1

[3] UNAIDS. Start Free Stay Free AIDS Free. 2019 Report. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/20190722_UNAIDS_SFSFAF_2019

[4] UNICEF, UNAIDS. Accélérer la cadence : Vers une génération sans sida en Afrique de l'Ouest et centrale. Avril 2018. 54 p. [Internet] https://www.unicef.org/french/publications/index_101480.html

[5] Urick B, Fong Y, Okiira C, *et al*. Rapid serological tests ineffectively screen for HIV exposure in HIV-positive infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77:331-6.

[6] Wagner A, Slyker J, Langat A, *et al.* High mortality in HIV-infected children diagnosed in hospital underscores need for faster diagnostic turnaround time in prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) programs. *BMC Pediatr* 2015;15:10.

[7] Wagner AD, Njuguna IN, Andere RA, *et al.* Infant/child rapid serology tests fail to reliably assess HIV exposure among sick hospitalized infants. *AIDS* 2017;31:F1-7.

[8] Bianchi F, Cohn J, Sacks E, *et al*. EGPAF POC EID Study Team. Evaluation of a routine point-of-care intervention for early infant diagnosis of HIV: An observational study in eight African countries. *Lancet HIV* 2019;6:e373-81.

[9] WHO. HIV molecular diagnostics toolkit to improve access to viral load testing and infant diagnosis. Geneva, WHO. July 2019. 48 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv-molecular-diagnostic/en/

[10] Olakunde BO, Adeyinka DA, Olawepo JO, *et al.* Towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV in Nigeria: A health system perspective of the achievements and challenges. *Int Health* 2019;11:240-9.

[11] Mutanga JN, Mutembo S, Ezeamama AE, *et al.* Tracking progress toward elimination of mother to child transmission of HIV in Zambia: Findings from the Early Infant Diagnosis of HIV Program (2009-2017). *J Trop Pediatr* 2019 May 14. pii: fmz030.

Prise en charge thérapeutique de l'enfant infecté par le VIH

Albert Faye

Introduction

À l'ère des multithérapies antirétrovirales (ARV), la morbidité et la mortalité des enfants infectés par le VIH ont considérablement diminué [1,2]. Entre 2001 et 2017, la mortalité a diminué de 70 % (données Organisation mondiale de la santé – OMS, 2018). L'amélioration du diagnostic précoce de l'infection et l'utilisation de plus en plus large des trithérapies chez l'enfant ont largement contribué à cette diminution. L'accès des enfants aux multithérapies ARV reste toutefois encore trop limité dans certaines régions du monde. La couverture ARV pédiatrique est en moyenne de 52 % au niveau mondial et de seulement 26 % en Afrique de l'Ouest et du centre (données ONUSIDA, 2017). Malgré les bons résultats cliniques des multithérapies, les échecs virologiques sont plus fréquents que chez l'adulte [3]. Ces échecs chez l'enfant sont liés à des difficultés d'observance, comme dans toute maladie chronique, aggravées par des formulations galéniques inadaptées. L'utilisation, depuis de nombreuses années, de molécules ARV à faible barrière génétique et les ruptures d'approvisionnement répétées, en particulier dans les pays aux ressources limitées, y contribuent aussi largement. Cependant, la meilleure connaissance des ARV en pédiatrie et l'utilisation de nouvelles molécules plus puissantes et mieux adaptées à l'enfant permettent d'améliorer l'efficacité des multithérapies.

Outre les résultats globaux des multithérapies ARV en pédiatrie, sera abordé dans ce chapitre le rationnel du traitement chez l'enfant dans les pays à hauts revenus, en prenant l'exemple des recommandations françaises (https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/), mais aussi dans les pays aux ressources limitées, avec pour référence les recommandations de l'OMS. Quelques éléments importants de prise en charge thérapeutique en dehors des traitements ARV et de prévention seront aussi décrits.

Résultats globaux des traitements antirétroviraux chez l'enfant

En dehors des études de pharmacocinétique, les données disponibles en pédiatrie sont pour la plupart des analyses observationnelles non comparatives. Les études contrôlées comparatives à large échelle sont rares, longues à mener, et leurs résultats parfois obsolètes au moment de leur publication. Elles viennent désormais principalement d'Afrique subsaharienne, où vivent la plupart des enfants infectés. Les niveaux de morbidité et de mortalité y sont toutefois différents de ceux observés dans les pays aux hauts revenus, rendant la transposition des résultats parfois difficile. La plupart des stratégies d'utilisation des ARV chez l'enfant sont souvent extrapolées de l'expérience adulte.

La proportion d'enfants ayant une charge virale plasmatique indétectable sous traitement se rapproche de celle observée chez l'adulte, tout en lui restant inférieure. Certaines études retrouvent un risque relatif d'échec chez l'enfant de l'ordre de 2,2 par rapport à l'adulte [4]. La cohorte européenne COHERE a permis de mettre en évidence un taux d'échec à trois classes d'ARV de 9,6 % dans les 5 ans chez les enfants infectés par transmission mère-enfant, voire de 27 % chez les enfants ayant débuté un traitement entre 10 et 14 ans, *versus* 4,7 % chez les adultes ayant eu une contamination hétérosexuelle [3]. Dans cette cohorte, l'échec était associé à l'initiation d'un traitement entre l'âge de 10 et 14 ans, l'origine africaine, le stade sida, la charge virale élevée ou les CD4 bas avant traitement et l'utilisation d'inhibiteurs non nucléosidiques [3]. Une étude française plus récente [5] a évalué la fréquence de l'échec virologique à durée d'infection égale chez l'enfant et chez l'adulte, avec des durées d'infection par le VIH allant de 2 à 32 ans. Chez l'enfant, les échecs virologiques étaient significativement plus fréquents que chez l'adulte. La différence était particulièrement marquée entre 2 et 5 ans de durée d'infection (22,7 *vs* 1,7 % d'échec virologique, $p = 0{,}0001$) et entre 13 et 17 ans de durée d'infection (38,3 *vs* 3,8 %, $p < 0{,}0001$). Ces différences pourraient être associées à des difficultés d'administration du traitement chez les nourrissons et aux problèmes d'observance rencontrés à l'adolescence. Dans des périodes plus récentes les résultats globaux des traitements chez l'enfant s'améliorent. Dans une étude, le succès virologique atteint 77 %, voire près de 90 % [1]. Ceci est aussi observé dans la cohorte française, où le succès virologique 2 ans après l'initiation d'un traitement est passé de 20 % pour les enfants nés entre 1996 et 1999 à 78 % pour ceux nés entre 2005 et 2016 (données cohorte EPF non publiées).

Ces progrès sont liés à une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs effets indésirables, mais aussi à l'arrivée de molécules plus puissantes ainsi qu'à l'amélioration de l'accompagnement de l'enfant et de sa famille aux différentes phases du traitement.

Une des principales questions de la prise en charge est désormais celle de l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, endothélium vasculaire…) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection. Cette réflexion, commune avec celle de la médecine adulte, doit tenir compte des spécificités d'un organisme en développement.

Stratégie d'utilisation des antirétroviraux

Initiation du traitement antirétroviral : données générales

L'aspect de l'initiation le mieux documenté est celui de la prise en charge thérapeutique de la forme précoce et sévère avec encéphalopathie et de sa prévention par un traitement ARV systématique précoce [6,7]. Dans ce contexte, une des rares études randomisées en pédiatrie a montré une réduction de 75 % de la mortalité dans le groupe des nourrissons infectés asymptomatiques traités par multithérapie avant l'âge de 3 mois, par rapport à un groupe traité plus tardivement [7]. Mais, au-delà de l'âge de un an, aucune étude ne montre formellement le bénéfice d'un traitement précoce [8,9]. Ceci a conduit l'OMS à recommander en 2008 le traitement ARV précoce de tous les nourrissons infectés par le VIH dès la confirmation du diagnostic d'infection, quels que soient le niveau de CD4 ou la charge virale.

Plusieurs arguments justifient l'extension de cette recommandation aux enfants plus grands. Les données issues d'études pédiatriques sur la qualité de la reconstitution immunitaire et sur la réduction du réservoir viral [10-13], les données extrapolées des grandes cohortes et études randomisées d'adultes [14], l'impact du VIH dans le contexte d'une infection prolongée chez l'enfant, de durée 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, depuis 2016, le traitement universel de tout enfant infecté par le VIH a été recommandé au niveau mondial par l'OMS, et ce dès le diagnostic de l'infection [15].

Initiation du traitement antirétroviral : recommandations en France et recommandations de l'OMS

Spécificités chez le nourrisson de moins de 24 mois

Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement [16]. L'objectif est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules ARV. 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 suivant le diagnostic). Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré. Une fois débuté, le traitement ne doit pas être interrompu.

Spécificités chez l'enfant de plus de 24 mois

Le traitement doit être proposé systématiquement quels que soient la situation clinique, les CD4 ou la charge virale ARN VIH plasmatique. Lorsque l'enfant est symptomatique (stades B et C de la classification CDC), un traitement ARV est recommandé sans délai, dans les 2 semaines suivant le diagnostic. 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 [17].

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 < 200/mm^3 (15 %) pour les enfants de plus de 5 ans, < 750/mm^3 (20 %) avant 3 ans ou

< 500/mm^3 (20 %) entre 3 et 5 ans. Des CD4 en deçà de ces seuils motivent l'initiation d'un traitement sans délai.
En résumé, il est recommandé 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 [16].
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. Cela concerne des enfants de plus de 2 ans totalement asymptomatiques (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 ⩾ 1 000/mm^3 (25 %) entre 2 et 3 ans ou ⩾ 750/mm^3 (25 %) entre 3 et 5 ans ou ⩾ 500/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 moins 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 de l'OMS [15]

Depuis 2016, l'OMS recommande un traitement universel de tout enfant ou adolescent infecté par le VIH, avec une priorité pour :
- les nourrissons de moins de 2 ans,
- les enfants de moins de 5 ans de stade 3 ou 4 de l'OMS ou avec des CD4 ⩽ 750/mm^3 ou < 25 %,
- les enfants de 5 ans ou plus et les adolescents de stade 3 ou 4 de l'OMS ou avec des CD4 ⩽ 350/mm^3.

Ces recommandations de traitement et celles de l'OMS 2018 [18] soulignent aussi l'importance du diagnostic précoce de l'infection chez l'enfant, avec, en particulier, le développement des diagnostics biologiques dans les *point of care*, permettant la confirmation de l'infection le jour du prélèvement, et l'application du principe du *test and treat*, dont l'objectif est de diminuer le nombre de perdus de vue ou les retards de traitements liés au délai de rendu des résultats.

Choix des médicaments pour le traitement initial (*tableaux 1a, 1b, 2a* et *2b*)

Le traitement initial repose, comme chez l'adulte, sur une trithérapie ARV. Les principales familles d'ARV utilisés sont les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), les inhibiteurs de la protéase (IP) en général boostés par de petites doses d'un autre IP, le ritonavir (r) et, dans les recommandations de la plupart des pays du Nord et de l'OMS depuis 2018, des inhibiteurs de l'intégrase (INI). Plusieurs présentations galéniques combinées utilisables chez le nourrisson et chez l'enfant sont disponibles dans les pays aux ressources limitées mais pas dans les pays à hauts revenus. Ceci peut expliquer les différences entre les recommandations pédiatriques émises par l'OMS et celles des pays du Nord.

À la différence de l'adulte, les associations incluant deux INTI et un IP/r chez le nourrisson et le petit enfant et le dolutégravir à partir de l'âge de 6 ans sont privilégiées par rapport aux associations de deux INTI avec un INNTI, le raltégravir ou l'elvitégravir/cobicistat. La faible barrière génétique des INNTI, du raltégravir (INI utilisable chez le nourrisson) et de l'elvitégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion justifie ce choix.
La prescription d'un test génotypique de résistance, s'il est accessible, 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 ; ce test est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement ARV.

Tableau 1a Recommandations françaises pour le choix du traitement initial (en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose)

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="4">Âge</th></tr>
<tr><th>< 3 ans</th><th>3-6 ans</th><th>6-12 ans</th><th>≥ 12 ans</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitement préférentiel</td><td>Association d'INTI</td><td colspan="3">ABC + 3TC (ou FTC)</td><td>ABC* + 3TC ou FTC + TAF (≥ 35 kg)‡</td></tr>
<tr><td>3e agent</td><td>LPV/r</td><td>DRV/r</td><td>DRV/r ou ATV/r ou DTG</td><td>DTG ou EVG/cobi (≥ 35 kg) ou RPV¥ (≥ 35 kg) DRV/r ou ATV/r</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Alternatives</td><td>Association d'INTI</td><td colspan="4">3TC (ou FTC) + AZT
ABC* + AZT (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3e agent (par ordre de préférence)</td><td rowspan="2">NVP** ou RAL***</td><td colspan="2">LPV/r</td><td>RAL***</td></tr>
<tr><td colspan="2">EFV ou NVP** ou RAL***</td><td>EFV ou LPV/r</td></tr>
</table>

AZT = zidovudine ; ABC = abacavir ; 3TC = lamivudine ; FTC = emtricitabine ; LPV/r = lopinavir/ritonavir ; ATV = atazanavir/ritonavir ; DRV = darunavir/ritonavir ; TAF = ténofovir alafénamide ; NVP = névirapine ; RAL = raltégravir ; EFV = éfavirenz ; DTG = dolutégravir ; EVG = elvitégravir ; 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). Le 3e agent utilisable avant l'âge de 15 jours est de préférence le raltégravir ou la névirapine (si la mère n'y a pas été exposée).*
‡ Sous forme combinée avec elvitégravir/cobicistat ou RPV.
¥ Si charge virale < 5 log10 copies/ml.
Source : [16]

Tableau 1b Formulations en fonction du traitement préférentiel de 1re ligne (d'après les recommandations françaises 2018, [16])

Molécule	Formes galéniques disponibles	Âge minimal selon l'AMM	Posologie selon l'AMM
Abacavir	Solution buvable 20 mg/ml cp 300 mg	3 mois[1]	**En solution buvable :** 8 mg/kg × 2/j[1] (max. 300 mg × 2/j) **En comprimés[1] :** 14-21 kg : ½ cp × 2/j 21-30 kg : ½ cp matin et 1 cp soir > 30 kg : 1 cp × 2/jour
Lamivudine	Solution buvable 10 mg/ml cp 150, 300 mg	3 mois[1]	**En solution buvable :** > 3 mois : 4 mg/kg × 2/j (max. 150 mg × 2/j)[1] **En comprimés :** 14-21 kg : ½ cp à 150 mg × 2/j 21-30 kg : ½ cp à 150 mg matin et 1 cp à 150 mg soir > 30 kg : 1 cp à 150 mg × 2/jour
Abacavir + lamivudine	cp 600/300 mg	Poids ≥ 25 kg	1 cp/j
Atazanavir	Gélules 150, 200, 300 mg	6 ans	15-20 kg : 150 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) 20-40 kg : 200 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) ≥ 40 kg : 300 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j)
Darunavir	Suspension buvable 100 mg/ml cp 75, 150, 400, 600, 800 mg	3 ans et poids ≥ 15 kg	**Patient naïf d'antirétroviraux** **En suspension buvable :** 15-30 kg : 6 ml × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) 30-40 kg : 6,8 ml × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) ≥ 40 kg : 8 ml × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) **En comprimés :** 15-30 kg : 600 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) 30-40 kg : 675 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j) ≥ 40 kg : 800 mg × 1/j (+ ritonavir 100 mg × 1/j)

Tableau 1b (Suite)

Molécule	Formes galéniques disponibles	Âge minimal selon l'AMM	Posologie selon l'AMM
Lopinavir/ ritonavir[2]	Solution buvable 80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/ml cp 100/25 mg, 200/50 mg **(à ingérer intacts)**	2 ans Possible à 14 jours	**En solution buvable :** 230 mg/m² lopinavir × 2/j (max. 400 mg × 2/j) Pour la FDA, 230 mg/m² chez l'enfant naïf et 300 mg/m² × 2/j chez l'enfant prétraité Si co-administration avec éfavirenz/névirapine, augmenter à 300 mg/m² de lopinavir × 2/j **En comprimés :** Surface corporelle = 0,5-0,9m² : 200 mg × 2/j Surface corporelle = 0,9-1,4m² : 300 mg × 2/j Surface corporelle ⩾ 1,4m² (ou poids ⩾ 40 kg) : 400 mg × 2/j
Dolutégravir	cp 10 mg, 25 mg (non commercialisés en 2017) cp 50 mg	6 ans et poids ⩾ 30 kg	**Enfant sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase** 15 à < 20 kg : 20 mg × 1/j (2 cp de 10 mg) 20 à < 30 kg : 25 mg × 1/j 30 à < 40 kg : 35 mg × 1/j (1cp 10 mg + 1 cp 25 mg) ⩾ 40 kg : 50 mg × 1/j **Données 2019 : > 20 kg = 1 cp de 50 mg**
Dolutégravir + abacavir + lamivudine	cp 50 mg/600 mg/300 mg	12 ans et poids ⩾ 40 kg	1 cp/j
Elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide	cp 150/150/200/10 mg	12 ans et poids ⩾ 35 kg	1 cp/j
Rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafénamide	cp 25/200/10 mg	18 ans	1 cp/j

cp : comprimé.

[1] Possibilité d'administration de lamivudine et abacavir en 1 prise quotidienne (même posologie journalière totale) chez l'enfant ⩾ 3 mois.

[2] Équivalence des posologies de lopinavir en mg/m² et mg/kg :

Poids < 15 kg : 230 mg/m² ≈ 12 mg/kg et 300 mg/m² ≈ 13 mg/kg.

Poids ⩾ 15 kg et < 40 kg : 230 mg/m² ≈ 10 mg/kg et 300 mg/m² ≈ 11 mg/kg.

Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la trithérapie

- 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 B5701. En effet, la barrière génétique plus élevée de cette combinaison, en comparaison des associations comportant de la lamivudine, peut prévenir la survenue de certaines résistances aux INTI (notamment les mutations M184V et M184I) [19]. 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** a, dans une étude multicentrique, une meilleure efficacité que les associations abacavir + zidovudine et lamivudine + zidovudine [20]. La possibilité de l'administration de cette association en une prise journalière au-delà de l'âge de 3 mois peut faciliter l'observance.
  Le risque d'allergie à l'abacavir est semblable à celui de l'adulte, et la recherche de l'allèle HLA-B*5701 est 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** (TDF) a une autorisation de mise sur le marché (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 TDF avec le métabolisme phosphocalcique et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, son utilisation en première intention doit être limitée (en dehors des situations de co-infection par le virus de l'hépatite B) aux adolescents ayant un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5 et en l'absence d'insuffisance rénale pré-existante (clairance de la créatinine < 90 ml/min). Le ténofovir alafénamide (TAF) est une prodrogue du ténofovir dotée d'une efficacité antivirale similaire et d'une tolérance rénale et osseuse meilleure par rapport au TDF dans les essais réalisés chez l'adulte. Chez l'adolescent, bien que peu d'études soient disponibles, cette molécule a l'AMM à partir de 6 ans et de 25 kg au sein de la formulation combinée avec l'emtricitabine, l'elvitégravir et le cobicistat, et à partir de 12 ans et de 35 kg au sein de la formulation combinée avec l'emtricitabine et la rilpivirine [21].

Choix du 3e agent

- Inhibiteurs de protéase boostés 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 raltégravir, dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant, et le manque de données sur l'utilisation du dolutégravir à cet âge 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 prévention de la transmission mère-enfant [22]. Chez le plus grand enfant, un avantage en faveur des IP/r plutôt que des INNTI a aussi été mis en évidence en termes de prévention des résistances en cas d'échec virologique [23].

En dessous de l'âge de 3 ans, le choix de l'IP/r 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). L'AMM du lopinavir a été accordée pour une utilisation à 14 jours, mais il reste contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré (cf. *chapitre « Désir d'enfant »*). Chez l'enfant plus grand, le darunavir/r (à partir de 3 ans) et l'atazanavir/r (à partir 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 sa posologie.
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.

- 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 névirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans, le métabolisme particulier de l'éfavirenz ne permettant pas d'obtenir à cet âge des concentrations fiables. Au-delà de cet âge, la tolérance de l'éfavirenz et son efficacité sur le plan virologique sont meilleures que celles de la névirapine [12,24].
L'étravirine 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. L'association rilpivirine, emtricitabine et TAF, qui a obtenu récemment une AMM à partir de 12 ans et d'un poids de 35 kg, constitue une option intéressante chez l'adolescent, dans l'objectif de faciliter l'observance avec l'avantage d'un comprimé de petite taille. Ceci amène à proposer cette association en première ligne chez l'adolescent ayant une charge virale plasmatique < 100 000 copies/mL (mais avec prudence en cas de CD4 < 200/mm^3). Il faut 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.

- Inhibiteurs d'intégrase

Le raltégravir a une AMM chez l'enfant dès la naissance, avec une galénique en comprimés « à croquer » (pour l'enfant de poids ⩾ 11 kg) et en suspension buvable. La faible barrière génétique du raltégravir 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'éfavirenz), 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 [25,26]. 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 1 comprimé par jour, et la barrière génétique plus élevée vis-à-vis du dolutégravir que du raltégravir, conduisent cette association en première 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, 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'elvitégravir associé à un boost de cobicistat au TAF et à l'emtricitabine, dans une combinaison en une prise par jour, peut être proposé en première ligne chez l'enfant âgé de plus de 12 ans et de plus de 35 kg, comme évoqué précédemment (voire aussi chez l'enfant âgé de plus de 6 ans et de plus de 25 kg, pour lequel l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicité) [21]. Il faut 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.

Recommandations de l'OMS (tableaux 2)

L'objectif des recommandations 2018 de l'OMS était de diminuer la prescription des trithérapies avec INNTI du fait des risques de résistance, et d'introduire l'alternative la plus simple, la plus puissante et la moins coûteuse possible à large échelle [18]. L'évolution principale de ces recommandations chez l'enfant a donc été l'utilisation du dolutégravir dès 6 ans ou 15 kg de poids à une posologie de 50 mg/j (posologie adulte) sur la base des données de pharmacocinétiques de l'essai PENTA 20/Odyssey.

Toxicité des antirétroviraux

Toutes les complications décrites chez l'adulte l'ont été aussi chez l'enfant dans des études observationnelles, de cohorte 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'éfavirenz provoque 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 et les associations incluant la didanosine et/ou la stavudine. Le dosage systématique des lactates n'est pas recommandé mais 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. Cette diminution est sans doute liée au traitement plus précoce des enfants et aux molécules utilisées actuellement, avec disparition de la stavudine de l'arsenal thérapeutique.

Tableau 2a Recommandations pour le traitement antirétroviral de 1re ligne chez l'enfant (d'après l'OMS 2018 [18])

	Nourrissons	Enfants
Traitement préférentiel	AZT + 3TC + RAL[1]	ABC + 3TC + DTG[2]
Alternatives	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL[1]
Circonstances spécifiques[3]	AZT + 3TC + LPV/r	ABC (ou AZT) + 3TC + EFV[4] ABC (ou AZT) + 3TC + RAL AZT + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + RAL AZT + 3TC + NVP

AZT = zidovudine ; ABC = abacavir ; 3TC = lamivudine ; LPV/r = lopinavir/ritonavir ; RAL = raltégravir ; EFV = éfavirenz ; DTG = dolutégravir ; NVP = névirapine.

[1] Le moins longtemps possible, jusqu'à ce qu'une formulation solide de LPV/r ou DTG puisse être utilisée.

[2] Pour âge et poids où le dolutégravir est approuvé et où le LPV/r n'est pas disponible.

[3] Au cas où d'autres alternatives ne sont pas possibles.

[4] À partir de 3 ans.

Dolutégravir :

Chez les enfants de plus de 6 ans et pesant ⩾ 15 kg. Possibilité de donner la dose adulte de 50 mg à partir de 15 kg. La présentation combinée comportant du dolutégravir peut être utilisée chez l'adolescent de plus de 30 kg.

Tableau 2b Formulations en fonction du traitement préférentiel de 1re ligne (d'après l'OMS 2018 [18])

Poids	Traitement préférentiel	Formulations	
3-5,9 kg	ABC + 3TC + LPV/r	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	LPV/r suspension (80 mg/20 mg) ou LPV/r granulés (40 mg/10 mg)*
6-9,9 kg	ABC + 3TC + LPV/r	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	LPV/r granulés (40 mg/10 mg)
10-13,9 kg	ABC + 3TC + LPV/r	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	LPV/r comprimé (100 mg/25 mg)** ou LPV/r granulés (40 mg/10 mg)
14-19,9 kg	ABC + 3TC + LPV/r	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	LPV/r comprimé (100 mg/25 mg)
20-24,9 kg	ABC + 3TC + DTG	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	DTG comprimé 50 mg
25-29,9 kg	ABC + 3TC + DTG	ABC/3TC comprimé dispersible 120/60 mg	DTG comprimé 50 mg
⩾ 30 kg	TDF + 3TC + DTG	Association fixe (en 1 comprimé/j)	

ABC = abacavir ; 3TC = lamivudine ; LPV/r = lopinavir/ritonavir ; DTG = dolutégravir ; TDF = ténofovir.

** Les granulés peuvent être utilisés à partir de l'âge de 3 mois.*

*** Le comprimé doit être avalé en entier, il ne peut-être coupé, écrasé, mâché ou dissous avant l'administration. Tant que l'enfant ne peut pas avaler le comprimé en entier, poursuivre avec les granulés jusqu'à ce qu'il puisse (en général à partir de 3-4 ans).*

Une hypertriglycéridémie significative et/ou une hypercholestérolémie et/ou une insulinorésistance 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.
Le dépistage de la toxicité des traitements est une priorité lors des consultations, ce d'autant que certains effets secondaires peuvent faire le lit de l'inobservance.

La prise en charge de l'échec virologique (*tableau 3*)

Une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Aucune donnée ne permet de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte en ce qui concerne les critères virologiques d'échec et 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.

Tableau 3 Recommandations de changement de traitement en cas d'échec (d'après l'OMS 2018 [18])

Population	1re ligne	2e ligne	3e ligne
	2 INTI + LPV/r	2 INTI* + DTG**	DRV/r + DTG**** ± DRV/r INTI* Optimisation avec un génotype si possible
	2 INTI + EFV	2 INTI* + DTG***	
	2 INTI + DTG	2 INTI* + (ATV/r ou LPV/r)	

INTI = inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; LPV/r = lopinavir/ritonavir ; ATV = atazanavir/ritonavir ; DRV = darunavir/ritonavir ; EFV = éfavirenz ; DTG = dolutégravir.
** Une association optimisée d'INTI doit être utilisée : AZT suivant un échec de TDF ou ABC, et* vice-versa.
*** Pour les enfants pour lesquels le DTG est approuvé. RAL doit rester la 2e ligne préférentielle en l'absence de DTG disponible.*
**** Pour les enfants pour lesquels le DTG est approuvé. L'ATV/r ou le LPV/r doit rester la 2e ligne préférentielle en l'absence de DTG disponible.*
***** Une 3e ligne de DTG suivant des inhibiteurs de l'intégrase doit comporter du dolutégravir administré 2 fois par jour.*

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de bien identifier la/les cause(s) de l'échec. La principale est liée à des défauts d'observance du traitement qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant de l'améliorer : éducation thérapeutique, pilulier, application mobile, modalités de prise du traitement, analyse des processus de refus d'origine psychologique…). Il est important de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). L'objectif est alors de pouvoir modifier au moins deux molécules ARV n'ayant pas de résistances croisées et comportant le 3e agent de la trithérapie.

Éléments de prise en charge en dehors du traitement antirétroviral

Du fait de l'amélioration de l'état clinique des enfants infectés par le VIH, l'essentiel de la prise en charge de ces enfants a lieu actuellement en consultation. Des hospitalisations de jour annuelles peuvent être proposées au début de la prise en charge et en présence d'un déficit immunitaire, à la recherche de co-infections et/ou d'atteintes viscérales liées au VIH.

- Aux urgences pédiatriques, la prise en charge doit être basée sur l'importance du déficit immunitaire. Une fièvre chez un enfant présentant un déficit immunitaire sévère doit faire rechercher en premier lieu une bactériémie ou une septicémie, en particulier à pneumocoque. L'hospitalisation est toujours nécessaire, ainsi que l'initiation urgente d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre (céphalosporine de 3e génération IV). D'autres infections doivent être recherchées en cas de fièvre persistante : infection à CMV, tuberculose, mycobactérie atypique, cryptococcose, toxoplasmose, pneumocystose essentiellement. Chez un enfant fébrile ne présentant pas de déficit immunitaire, un foyer infectieux banal devra être recherché avec soin. Les bactériémies à pneumococcoque doivent être aussi redoutées. La prise en charge est le plus souvent ambulatoire chez l'enfant sans déficit immunitaire.
- La prévention des infections opportunistes les plus fréquentes repose sur l'utilisation du triméthoprime-sulfaméthoxazole. La prévention de la pneumocystose est systématique avant l'âge de 1 an et adaptée au taux de CD4 par la suite (si < 15 %). La posologie de 25 mg/kg de sulfaméthoxazole trois fois par semaine permet la prévention efficace de la pneumocystose et des infections bactériennes répétées. La toxoplasmose, rare chez le petit enfant, peut être prévenue par l'utilisation de cette molécule à la même posologie mais une fois par jour en cas de déficit immunitaire très sévère. Des posologies par tranches de poids sont proposées par l'OMS (*tableau 4*). Dans les pays aux ressources limitées, une grande étude randomisée [27] a mis en évidence une protection vis-à-vis des infections bactériennes et des accès palustre chez les enfants sous prophylaxie indépendamment du taux de CD4. Ainsi, un traitement prophylactique par sulfamétoxazole-triméthoprime est recommandé chez les enfants quels que soient le taux de CD4 et le stade clinique, jusqu'à l'âge de 5 ans voire jusqu'à l'âge adulte dans les zones de forte prévalence de paludisme et/ou d'infections bactériennes, ce qui est le cas dans beaucoup de pays aux ressources limitées.

Tableau 4 Dosage simplifié en fonction des tranches de poids du sulfamétoxazole-triméthoprime (co-trimoxazole) et de l'isoniazide (INH) à partir de l'âge de 4 semaines (adapté de OMS 2016, [15])

Médicament	Dosage des cp (mg) ou des suspensions buvables (mg/5 ml)	Nombre de comprimés ou ml par tranche de poids, une fois par jour					Dosage des cp pour adulte (mg)	Nombre de cp par tranche de poids
		3,0-5,9 kg	6,0-9,9 kg	10,0-13,9 kg	14,0-19,9 kg	20,0-24,9 kg		25,0-34,9 kg
INH	100 mg	0,5	1	1,5	2	2,5	300 mg	1
Co-trimoxazole	Suspension 200/40 pour 5 ml	2,5 ml	5 ml	5 ml	10 ml	10 ml	–	–
	Cp dispersibles 100/20 mg	1	2	2	4	4	–	–
	Cp sécables 400/80 mg	–	0,5	0,5	1	1	400 mg/ 80 mg	2
	Cp sécables 800/160 mg	–	–	–	0,5	0,5	800 mg/ 160 mg	1
INH + co-trimoxazole + B6*	Cp sécables 300 mg/960 mg/25 mg	–	–	–	0,5	0,5	960 mg/ 300 mg/ 25 mg	1

Cp = comprimé.

** Cette formulation est en attente d'AMM. Une présentation en comprimés sécables (480 mg/150 mg/12,5 mg) est en cours de développement.*

Dans les pays aux ressources limitées il est aussi recommandé par l'OMS d'administrer, après vérification de l'absence de tuberculose active, une prophylaxie par isoniazide (INH) 10 mg/kg/j pendant 6 mois chez les enfants de plus de 12 mois de manière systématique, chez l'enfant de moins de 12 mois ayant eu un contage avec un patient tuberculeux et chez tous les enfants ayant eu un traitement antituberculeux [15]. Des posologies par tranches de poids sont proposées par l'OMS (*tableau 4*).

– Chez l'enfant infecté par le VIH sans déficit immunitaire, les vaccinations sont les mêmes que chez les autres enfants du même âge, excepté le BCG qui reste contre-indiqué. En cas de déficit immunitaire sévère, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués. Toutefois, dans les pays aux ressources limitées, le BCG est réalisé à la naissance et le vaccin polio oral n'est pas contre-indiqué. Dans tous les cas, il faudra effectuer le vaccin anti-pneumococcique conjugué de façon impérative chez l'enfant infecté par le VIH.

Conclusion

L'utilisation large des multithérapies chez l'enfant a permis une amélioration considérable de l'évolution de la maladie en pédiatrie. Cependant, de nombreuses questions restent posées : quelle est la toxicité à long terme des traitements ? Quelles sont les alternatives en cas de multirésistance ? Comment optimiser l'observance des traitements ?
La simplification des traitements, en particulier à l'adolescence, et l'optimisation des formulations galéniques en pédiatrie sont des enjeux majeurs qui devraient permettre d'améliorer les traitements et diminuer la fréquence des échecs virologiques.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Boccara F, Lang S, Meuleman C, *et al*. HIV and coronary heart disease: Time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:511-23.

[2] Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, *et al*. Long-term outcomes in adolescents perinatally infected with HIV-1 and followed up since birth in the French perinatal cohort (EPF/ANRS CO10). *Clin Infect Dis* 2010;51:214-24.

[3] Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, *et al*. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med* 2017;18:171-80.

[4] Castro H, Judd A, Gibb *DM, et al.* Risk of triple-class virological failure in children with HIV: A retrospective cohort study. *Lancet* 2011;377:1580-7.

[5] Seng R, Bigna JJ, Faye A, *et al*. Poorer control of viral load in patients infected perinatally versus during adulthood. 21th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4-7, 2019. Seattle, Washington.

[6] Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, *et al.* Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004;39:1692-8.

[7] Violari A, Cotton MF, Gibb DM, *et al*. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233-44.

[8] Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, *et al.* Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:933-41.

[9] Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, *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:e1001555.

[10] Luzuriaga K, Tabak B, Garber M, *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;210:1529-38.

[11] Picat MQ, Lewis J, Musiime V, *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:e1001542.

[12] Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, *et al*. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA* 2013;309:1803-9.

[13] Lewis J, Walker AS, Castro H, *et al.* Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: Effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis* 2012;205:548-56.

[14] Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

[15] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – Second edition. Geneva: WHO, 2016. 480 p. https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[16] 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. 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[17] Boyd K, Dunn DT, Castro H, *et al.* Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: Implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS* 2010;24:1213-7.

[18] WHO. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. Geneva: WHO, 2018. 82 p. https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/

[19] Frange P, Chaix ML, Blanche S. Preserving future therapeutic options: Should we limit the lamivudine use in young HIV-1 infected children initiating first-line HAART? *AIDS* 2013;27:151-4.

[20] Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: The PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002;359:733-40.

[21] Gaur AH, Kizito H, Prasitsueubsai W, *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:e561-e8.

[22] Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, *et al*. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012;366:2380-9. Epub 2012/06/22.

[23] Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, *et al*. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: An open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:273-83.

[24] Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, *et al.* Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1403-12.

[25] Briand C, Dollfus C, Faye A, *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;72:837-43.

[26] Viani RM, Ruel T, Alvero C, *et al*. P1093 Study Team. Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: Results of the IMPAACT P1093 Study. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019.pii:piy139.

[27] Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, *et al.* A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa. *N Engl J Med* 2014;370:41-53.

Suivi de l'enfant infecté par le VIH : aspects pratiques

Calixte Ida Penda

Le suivi clinique et biologique est essentiel pour assurer la qualité et la continuité des soins aux enfants infectés par le VIH. Ce suivi dépend du stade clinique de l'infection au moment de la mise en route du traitement antirétroviral (ARV) et des conditions socio-environnementales de l'enfant. Il doit permettre de détecter précocement les problèmes d'observance ou d'administration incorrecte du traitement ARV, ses effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, sa toxicité et ses effets indésirables, ainsi que de suivre l'évolution du poids de l'enfant.

Spécificités du suivi pédiatrique

Elles résident dans :
- la dépendance de l'enfant par rapport à la personne qui lui administre le traitement (parent ou tuteur), susceptible de changer au cours du suivi ;
- l'augmentation progressive de la responsabilité (autonomie) de l'enfant au cours du suivi et l'influence des pairs ;
- la nécessité de prendre en compte sa maturité physique et émotionnelle, son contexte socio-culturel et son évolution psychologique, facteurs conditionnant la qualité de l'observance, donc l'efficacité du traitement ARV ;
- le risque de survenue d'effets indésirables liés aux ARV, différents de ceux observés chez les adultes ;
- l'acquisition de résistances aux ARV, plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte en raison de plusieurs facteurs : risque plus important de mauvaise observance, histoire thérapeutique longue et marquée par des schémas thérapeutiques souvent complexes, des formes galéniques/dosages inadaptés pour l'âge et une fréquente indisponibilité des galéniques pédiatriques d'ARV, en particulier dans les pays à ressources limitées.

Organisation du suivi de l'enfant

Le suivi de l'enfant doit être systématique, planifié, régulier (y compris lorsque l'enfant ne présente aucun symptôme). La consultation de VIH pédiatrique intègre à la fois le suivi classique de pédiatrie générale et les spécificités liées au VIH.

Rythme du suivi

Le suivi clinique doit être **trimestriel** :
- avant la mise sous traitement ARV ;
- et, sous traitement ARV, lorsque la situation est stable.

Le suivi clinique doit être **mensuel** :
- les 6 premiers mois suivant la mise sous traitement ARV ;
- dans certains contextes instables : sociaux (deuil d'un parent, changement de tuteur, conflit familial avec un adolescent…), médicaux (dégradation clinique, co-infection tuberculeuse…), nutritionnels (cassure de la courbe pondérale…) ou psychologiques.

Objectifs du suivi

- suivre la croissance et adapter les posologies des ARV ;
- dépister précocement un échec thérapeutique ;
- prévenir l'inobservance par l'éducation thérapeutique, le processus d'annonce, le suivi psychologique ;
- établir une relation de confiance avec l'enfant, ce qui facilitera la relation soignant-patient lors de l'adolescence.

Déroulé de la consultation clinique

• Interrogatoire lors de la première consultation :
- protocole de PTME (prévention de la transmission mère-enfant) reçu ;
- régime alimentaire (si allaitement maternel, date du sevrage) ;
- antécédents ;
- antécédents familiaux : parents (statut vital, profession, conditions socio-économiques, statut sérologique, état de santé, traitement reçu par la mère au cours de la grossesse), fratrie (nombre de frères et sœurs, statut sérologique, état de santé).

• Interrogatoire lors des consultations de suivi :
- évènements importants (familiaux et personnels) survenus depuis la dernière consultation ;
- symptômes ou plaintes lors de la consultation ;
- présence dans l'entourage d'une personne qui tousse ou est soignée pour une tuberculose ?

• Vérification des vaccins.

• Évaluation nutritionnelle : poids, taille, tracé de la courbe de croissance. Évaluation du rapport poids/taille (surtout avant l'âge de 5 ans) et/ou de l'indice de masse corporelle/âge (surtout après 5 ans).

• Évaluation de l'observance et de l'avancée du processus d'annonce.

• Examen clinique complet.

• Évaluation psychologique et du comportement de l'enfant.

• Synthèse de la consultation et décision thérapeutique (renouvellement du cotrimoxazole, du traitement ARV, modifications des traitements ou des posologies, traitement d'une infection intercurrente…), à expliquer à la fois à l'enfant et ses parents.

• Orientation éventuelle vers un autre membre de l'équipe (conseiller, éducateur thérapeutique…).

• Prise de rendez-vous pour la consultation suivante.

Suivi biologique

Le suivi biologique (*tableau 1*) permet de suivre l'efficacité du traitement ARV et de dépister d'éventuels effets secondaires des traitements.

Tableau 1 Éléments du suivi biologique de l'enfant infecté par le VIH

	Bilan pré-thérapeutique (1)	J15	M1	M6	M12	Après M12
Charge virale (CV)	Si possible		Si possible	X	X	Tous les 12 mois (2)
CD4	X			X	X	Tous les 6 à 12 mois (3)
NFS	X		(4)	X	X	Tous les 6 à 12 mois
Transaminases	X	(5)		X	X	Tous les 6 à 12 mois
Créatinine (6)	X			X	X	Tous les 12 mois
Protéinurie (6)	X			(3)	(3)	Tous les 12 mois
Bilan lipidique (7)	Si possible				Si possible	Si possible tous les 12 mois

(1) Le bilan pré-thérapeutique ne doit pas retarder l'initiation du traitement. Si l'indication est urgente, il faut envisager de débuter les ARV sans attendre les résultats du bilan.
(2) La surveillance de la CV doit être privilégiée pour surveiller l'efficacité du traitement et dépister les situations d'échec thérapeutique.
(3) En cas d'accès à une surveillance régulière de la CV, le suivi des lymphocytes CD4 peut être interrompu en cas de situation clinique stable et de charge virale indétectable sous traitement. Par contre, en cas d'impossibilité d'avoir accès à une surveillance régulière de la CV, la surveillance repose sur l'examen clinique et le suivi des lymphocytes CD4, avec réalisation d'une mesure de la CV (si possible) en cas de suspicion d'échec thérapeutique.
(4) Si zidovudine (AZT).
(5) Si névirapine ou médicament hépatotoxique au long cours.
(6) Si ténofovir ou pathologie rénale sous-jacente.
(7) Si inhibiteur de protéase ou éfavirenz.

L'éducation pré-thérapeutique

L'éducation pré-thérapeutique est indispensable pour favoriser l'acceptation et l'adhésion au traitement ARV en parfaite connaissance du diagnostic par le parent ou le tuteur et l'enfant (selon son âge). Elle doit être assurée par tout prestataire : clinicien en collaboration avec l'agent de soutien psychosocial ou éducateur, accompagnateur impliqué dans le circuit de soin du patient.
L'éducation pré-thérapeutique doit s'articuler autour des éléments suivants :

- expliquer clairement le but du traitement, pourquoi il doit débuter au plus tôt et devra être poursuivi à vie ;
- expliquer les modalités du traitement (médicaments à prendre, posologie, fréquence des prises, comment mesurer les quantités à administrer, voie d'administration, effets secondaires possibles, etc.) ;
- expliquer comment se déroulera le suivi (suivi clinique, mesure de la charge virale, etc.) ;
- expliquer quelles sont les exigences pour l'atteinte des objectifs du traitement ;

- expliquer les conséquences de la mauvaise observance du traitement ;
- discuter avec l'enfant et sa famille des différentes barrières qui pourraient entraver la bonne mise en œuvre du traitement, et comment on peut arriver à vaincre ces obstacles ;
- solliciter l'engagement formel de l'enfant et de sa famille à bien suivre le traitement à vie ;
- suite à l'engagement de l'enfant et de sa famille, le personnel doit aussi exprimer et montrer sa propre disponibilité à apporter tout le soutien nécessaire au bon suivi du traitement ARV ;
- expliquer les modalités du suivi du traitement ARV, y compris la nécessité de mesurer la charge virale (CV) tous les 6 mois.

Le suivi de l'enfant infecté par le VIH doit tenir compte du contexte familial. L'implication du père de l'enfant, de concert avec la mère, est importante en vue d'une prise en charge intégrée de la cellule familiale. Il est nécessaire d'expliquer aux parents/tuteurs le bénéfice de cette implication pour eux, pour l'enfant, pour le reste de la cellule familiale (traitement à vie, facilitation du choix du mode d'alimentation, dépistage et prise en charge du reste de la famille).

Échec thérapeutique chez l'enfant

Définitions (OMS 2016)

Échec virologique : CV > 1 000 copies/ml sur 2 mesures consécutives effectuées à 3 mois d'intervalle, après la mise en place d'un soutien renforcé à l'observance thérapeutique dès le résultat de la première mesure, et au moins 6 mois après l'instauration (ou la modification) du traitement ARV.

Échec immunologique :

- Si enfant d'âge < 5 ans : persistance de CD4 < 200/mm^3 ;
- Si enfant d'âge ⩾ 5 ans : persistance de CD4 < 100/mm^3.

Échec clinique : évènement clinique nouveau ou récurrent indiquant un déficit immunitaire avancé ou sévère après 6 mois de traitement efficace.

Conduite à tenir en fonction du résultat de la charge virale

• Si la CV est indétectable : poursuite du même traitement.

• Si la CV est détectable mais < 1 000 copies/ml : dans cette situation, même si le niveau de CV est inférieur au seuil de l'OMS définissant l'échec virologique, il est très probable que l'observance thérapeutique soit imparfaite. Dans ce cas, poursuivre le même traitement mais réaliser impérativement une évaluation et un renforcement de l'observance thérapeutique à chaque visite de suivi.

• Si la CV est > 1 000 copies/ml, il convient :

- de renforcer l'observance avec un rapprochement mensuel du suivi pendant 3 mois ;
- de contrôler la CV dans un délai de 6 semaines à 3 mois ;
- si le contrôle est < 1 000 copies/ml, cela signifie que le traitement actuel est toujours virologiquement efficace. Il doit donc être poursuivi avec poursuite du suivi de l'observance à chaque visite ;

– si le contrôle est > 1 000 copies/ml, un changement du traitement ARV doit être discuté, sous couvert d'un soutien maintenu à l'observance et guidé, si possible, par la réalisation préalable d'un génotype de résistance aux ARV.

Prévention des infections opportunistes

Prophylaxie par cotrimoxazole

Le cotrimoxazole prévient la pneumocytose, la toxoplasmose et réduit le risque d'infections bactériennes et l'incidence du paludisme.

Indications

– De l'âge de 6 semaines à 5 ans : systématique quels que soient le stade clinique et le stade immunologique.
– À partir de 5 ans : arrêt possible si 2 contrôles de CD4 > 350/mm^3 avec succès virologique à 6 mois d'intervalle dans les pays à faible prévalence du paludisme. Poursuite jusqu'à l'âge adulte dans les pays à forte prévalence du paludisme.

Posologies du traitement préventif (tableau 2)

Tableau 2 Posologies du traitement préventif au cotrimoxazole chez l'enfant infecté par le VIH

Poids	Suspension buvable (200/40 mg pour 5 ml)	Comprimé (dispersible) 1 000/20 mg	Comprimé (sécable) 400/80 mg	Comprimé (sécable) 800/160 mg
3 – 5,9 kg	2,5 ml	1		
6 – 13,9 kg	5 ml	2	0,5	
14 – 24,9 kg	10 ml	4	1	0,5
⩾ 25 kg *			2	1

**Ce schéma posologique est celui préconisé par l'OMS. Cependant, chez l'enfant de poids compris entre 25 et 60 kg, une posologie quotidienne de 1 comprimé de 400 mg/80 mg semble généralement suffisante.*

Contre-indications

– Âge inférieur à 1 mois.
– Allergie aux sulfamides ou au triméthoprime.
– Déficit en G6PD (contre-indication relative).

Effets indésirables

– Réaction allergique (éruption cutanée, fièvre, bronchospasme, œdème de Quincke…).
– Hémolyse en cas de déficit en G6PD.
– Neutropénie (rapidement réversible à l'arrêt du traitement).
– Anémie macrocytaire par carence en folates.

En cas de contre-indication, les alternatives thérapeutiques (aérosols de pentamidine toutes les 2 à 4 semaines ou dapsone *per os*) sont rarement accessibles dans les pays à ressources limitées.

Prophylaxie de la tuberculose par isoniazide dans les pays à haute endémicité tuberculeuse

La recherche active de la tuberculose doit être systématique chez l'enfant infecté par le VIH. En l'absence de tuberculose confirmée, une prophylaxie par isoniazide (10 mg/kg/jour pendant six mois) est recommandée chez les enfants vivant avec le VIH si :
- âge < 12 mois et contact avec un cas de tuberculose ;
- âge ⩾ 12 mois, même en l'absence de contage tuberculeux.

Vaccinations

Le calendrier vaccinal des enfants vivant avec le VIH diffère légèrement de celui des enfants non infectés. Dans les pays à ressources limitées, les adaptations suivantes sont préconisées :
- Vaccination contre la rougeole à 6 et 9 mois.
- Réaliser le vaccin BCG à la naissance, sauf en cas de signe manifeste d'une infection à VIH sévère.
- Contre-indication des vaccins vivants (fièvre jaune, rougeole, BCG…) en cas d'immunodéficience majeure (CD4 < 10 %).

Dans les pays à faible risque de tuberculose, comme la France, le BCG n'est pas réalisé et les autres vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunodéficience majeure.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Aspects psychologiques et accompagnement de l'enfant et de l'adolescent

Catherine Dollfus

Une prise en charge globale, associant à la dimension médicale la prise en compte du contexte psychologique et social, est impérative dès que le diagnostic d'infection à VIH est posé pour l'enfant. D'emblée, il faut créer les conditions favorables à l'acceptation de ce diagnostic, à la création d'une alliance thérapeutique et à l'engagement dans un suivi au long cours, encore à vie à ce jour, de l'enfant et de sa famille.

L'annonce du diagnostic aux parents

La préparation et la qualité de l'annonce au(x) parent(s) et/ou substitut parental constituent une étape cruciale qui aura un impact durable sur tous les aspects du suivi, en particulier l'observance thérapeutique et l'information de l'enfant puis de l'adolescent sur sa pathologie. L'information au(x) parent(s) précède toujours l'annonce à l'enfant.
Le diagnostic est porté dans trois situations principales :
- le suivi de PTME (prévention de transmission du VIH de la mère à l'enfant) ;
- le diagnostic familial lorsqu'un parent est dépisté séropositif ;
- la maladie, les symptômes cliniques.

Dans le suivi prospectif d'un bébé né de mère séropositive, un lien thérapeutique a le plus souvent déjà été créé. Cependant, même si les femmes ayant découvert leur séropositivité à l'occasion de la grossesse sont les plus vulnérables, l'inquiétude vis-à-vis des résultats des tests diagnostiques (PCR) effectués chez l'enfant reste partagée par toutes les mères, y compris lorsque les données médicales indiquent un risque infime, voire nul, d'infection de l'enfant.
Lors du prélèvement, en particulier quand le test est effectué chez un nouveau-né ou nourrisson à haut risque d'infection, il faut prendre le temps d'expliquer les échéances des futurs prélèvements, la signification des résultats (il peut y avoir eu un ou plusieurs prélèvements négatifs avant un test finalement positif), et rappeler la possibilité, pour un enfant pris en charge précocement en cas d'infection avérée, de mener une vie normale. Dans tous les cas, le résultat sera remis et expliqué dans un bureau, en face à face et jamais par téléphone ni courriel.
Le diagnostic peut aussi être posé au décours d'une enquête familiale. En Afrique, des études ont retrouvé jusqu'à 20 % d'enfants infectés, parfois asymptomatiques, lors du dépistage systématique des enfants d'adultes infectés. Cette situation de diagnostic d'enfants, voire d'adolescents asymptomatiques, peut paradoxalement être plus difficile à accompagner que celle d'un enfant malade : déni, difficulté à justifier auprès du parent et de l'enfant la nécessité du traitement.
Quand le diagnostic est porté à l'occasion d'une symptomatologie clinique révélatrice, il faudra faire une double annonce : celle de la complication « inaugurale », parfois grave

et pouvant menacer le pronostic vital, ou d'une complication infectieuse plus anodine, mais aussi celle de la cause du déficit immunitaire sous-jacent. Là encore, la préparation des parents est indispensable. Dès la suspicion clinique, le médecin les informe que le symptôme présenté pourrait être en rapport avec une pathologie sous-jacente telle que l'infection par le VIH. Cela permettra au(x) parent(s) de cheminer avant l'annonce formelle du résultat, qui, à son tour, débouchera sur la nécessité de poursuivre le dépistage non seulement de la mère de l'enfant mais de l'ensemble de la famille.
Plus de 95 % des infections pédiatriques résultent de transmissions maternofœtales, le diagnostic de l'enfant va donc souvent être l'occasion de révéler une séropositivité au VIH maternelle jusque-là ignorée ou niée, annonce traumatisante qui s'ajoute à celle de la pathologie de l'enfant. Il faut savoir prendre le temps d'accompagner la mère pour que son temps psychique soit respecté, sous peine d'un risque de basculement vers une décompensation psychotique, un rejet de l'enfant ou une ambivalence maltraitante ultérieure [1].
Une autre difficulté est l'information au père. Au sein de la cohorte nationale française des femmes enceintes séropositives (ANRS CO1 EPF), dont 70 % sont originaires d'Afrique subsaharienne, au moins 15 % des femmes n'ont pas révélé leur statut à leur partenaire [2].
Il faudra, autant que possible, privilégier un test simultané de la mère et du père. En effet, l'expérience montre que lorsque la mère est diagnostiquée la première, elle sera tenue *a priori* responsable de la contamination de son partenaire. Lorsque ce dernier est négatif, il faudra savoir expliquer au couple pourquoi une sérodifférence est possible et fréquente.
Le médecin qui annonce l'infection à VIH de l'enfant a ainsi la difficile tâche de diagnostiquer, d'informer et d'engager dans une démarche de soins plusieurs partenaires, mais aussi de préserver l'équilibre familial pour le bien-être supérieur de l'enfant, dans le respect de l'autorité parentale.
Dans les situations où l'enfant est orphelin, il faudra insister sur l'absence de transmissibilité horizontale auprès du tuteur ou des personnes prenant en charge l'enfant pour prévenir au mieux discrimination et maltraitances.

L'annonce du diagnostic à l'enfant

Il est important, même chez un enfant petit, de s'adresser à lui et de lui signifier qu'on va prescrire un traitement pour le soigner.
Chez un enfant ou un jeune adolescent en âge de comprendre, l'information initiale sera le plus souvent une information partielle, où le virus ne sera pas nommé mais où son effet sur les défenses immunitaires et le mécanisme du traitement sur le contrôle de la réplication virale seront expliqués. Au cours du suivi régulier, on restera attentif aux besoins de l'enfant pour avancer dans des explications plus précises.
L'annonce du diagnostic complet à l'enfant est une nécessité incontournable, ce d'autant qu'avec un traitement bien suivi l'espérance de vie est proche de celle de la population générale. Néanmoins, cette annonce se heurte aux difficultés propres à cette pathologie, notamment une forte stigmatisation sociale liée à la représentation mortifère du sida et aux modes de transmission du VIH, ainsi qu'au problème posé par la révélation simultanée de la pathologie maternelle. Plusieurs études ont montré le bénéfice de la connaissance du diagnostic sur la qualité du suivi et le caractère délétère des annonces

tardives à l'adolescence, voire à la majorité, entraînant des arrêts de traitement et de suivi durables pouvant aller jusqu'au décès de l'adolescent [3].
Le consensus actuel, endossé par l'Organisation mondiale de la santé [4], suggère une information complète à l'enfant vers l'âge de 10-12 ans, où le virus sera nommé (VIH, le virus qui peut causer le sida). Cette préparation à l'annonce, puis l'annonce elle-même, peuvent être individuelles ou avoir lieu au sein de groupes d'éducation thérapeutique [5]. Il faut rester attentif, dans les suites d'une annonce complète, aux émotions et questionnements, voire aux changements de comportement qui peuvent survenir. Le plus souvent, ce partage d'information permet ensuite une meilleure communication au sein de la famille, ainsi allégée du poids du secret. Si l'adolescent est bien portant, on insistera sur le fait que sa bonne santé est réelle, fruit d'une observance régulière passée qui doit être poursuivie dans le futur. En cas de complication révélatrice, on peut s'appuyer sur les circonstances du diagnostic pour aller assez vite à une information complète, en expliquant à l'enfant que l'on connaît bien la cause de ses problèmes et que les traitements seront très actifs pour guérir de la complication et, progressivement, améliorer son état de santé.
Toute information, même complète, devra être reprise périodiquement, en fonction de l'évolution de ses besoins.

Accompagnement du suivi au long cours de l'enfant

La mission d'une équipe pédiatrique est d'amener à l'âge adulte des enfants puis des adolescents en bonne santé, sans retard scolaire et si possible épanouis sur le plan psychologique.
La bonne santé physique est conditionnée par une observance thérapeutique optimale, qui peut être difficile à atteindre dans des situations matérielles complexes, quand les présentations galéniques des médicaments sont mal appropriées aux enfants, en cas d'effets secondaires, de ruptures d'approvisionnement, d'insécurité alimentaire, et dans le contexte du secret, fréquent au sein même du foyer où vit l'enfant.
L'éducation thérapeutique de l'enfant et/ou des parents concourt à l'optimisation de l'observance. Elle peut être individuelle ou collective, effectuée par un personnel formé, proposée à titre systématique à l'instauration du traitement, en cas de modification de traitement, d'inobservance ou d'échec thérapeutique.
Il est également essentiel que l'enfant ne soit pas marginalisé sur le plan social, qu'il ait accès à l'école et aux activités sportives sans ségrégation ni stigmatisation, mais aussi que les temps de suivi médical empiètent aussi peu que possible sur sa présence à l'école. Une organisation adaptée du suivi médical, un travail en réseau avec les travailleurs sociaux et les associations, des actions d'information et de formation des personnels scolaires pour lutter contre la stigmatisation peuvent permettre un meilleur accueil de l'enfant.
Les difficultés psychologiques de l'enfant peuvent se manifester de plusieurs façons : troubles alimentaires, troubles du sommeil, troubles du comportement ou de l'humeur, fatigue, tristesse, repli sur soi, désintérêt, mauvais résultats scolaires voire phobie scolaire, fugues, violence, plaintes somatiques récurrentes, inobservance… Ces signes d'appel doivent conduire à une évaluation plus approfondie, idéalement menée par le/la psychologue du site de prise en charge.
L'enfant, même « né avec » le VIH, doit développer son identité personnelle propre, qui ne se réduit pas à celle d'un patient séropositif dont l'unique mission est de bien

prendre son traitement. Il faut s'intéresser à sa vie quotidienne, à ses projets futurs et favoriser le développement de l'estime de soi. Cela est particulièrement crucial dans la période de vulnérabilité psychique que constitue l'adolescence, et plus encore en cas de maladie chronique. À cet âge, l'information sur la pathologie sera complétée, reprise, en rediscutant les aspects pertinents pour ses questionnements (sexualité, future vie de couple, enfants à venir, orientation professionnelle, etc.). L'importance des groupes de pairs est marquée, la proposition de groupes de parole ou d'activités collectives développant l'autonomie et l'estime de soi est très appréciée et utile.

Transition vers un suivi adulte

La prise en charge des adolescents doit tenir compte de leurs besoins, en s'adaptant autant que possible aux horaires et impératifs des calendriers scolaires, en proposant un accès aux soins de santé sexuelle dans une approche bienveillante et avec l'accès à une dispensation facilitée des antirétroviraux.

Puis vient le moment où se discute le passage vers le suivi en médecine adulte. C'est un processus que tout adolescent porteur de maladie chronique, ainsi que sa famille, doit traverser, et auquel les services de pédiatrie et de médecine adulte doivent s'adapter pour limiter, à cet âge de forte vulnérabilité psychique, les risques de rupture de traitement et de suivi avec risques d'aggravation de la maladie engendrés par la discontinuité [6].

Cette modification profonde de la prise en charge doit être anticipée, préparée et accompagnée, tant sur un plan organisationnel, par la mise en place d'un dispositif de transition avec une ou plusieurs consultation(s) de transition précédant le transfert, que sur un plan individuel.

La préparation consiste d'abord en l'appui au développement de l'autonomie (globale, sociale et en santé) : connaître sa maladie, son traitement et les moyens de se le procurer, savoir solliciter les services adéquats en cas d'urgence ou encore savoir prendre des rendez-vous et les respecter.

C'est ensuite un dialogue sur le sens, la nécessité et le choix du moment propice pour cette transition.

Les modalités d'organisation peuvent être multiples : consultation de médecin d'adulte en pédiatrie, seul ou en binôme avec le pédiatre ou, à l'inverse, consultation dédiée aux adolescents un jour donné au sein d'un service de médecine adulte, passage *via* un service ou une unité dédiée aux adolescents, accompagnement par un pair-éducateur, organisation de rituels de transition… [7].

La prise en charge ultérieure en service adulte doit s'appuyer sur des référents stables, disponibles, formés aux spécificités de l'adolescent et disposant d'une transmission des informations utiles par écrit ou au moyen de staffs communs. Elle ne doit pas négliger la nécessité de l'accompagnement psychologique au long cours. Il est également indispensable de mettre en place des systèmes visant à repérer et rechercher les éventuels perdus de vue.

Remerciements

Au Dr Suzie Tetang, à Nadine Trocmé et à Rock Akpoli pour leur relecture du manuscrit.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Trocmé N, Courcoux MF, Tabone MD, *et al*. Échec virologique chez les nourrissons infectés par le VIH par transmission périnatale : une double peine. *Arch Pediatr* 2017;24:317-26.

[2] Jasseron C, Mandelbrot L, Dollfus C, *et al.* Non-disclosure of a pregnant woman's HIV status to her partner is associated with non-optimal prevention of mother to child transmission. *AIDS Behav* 2013;17:488-97.

[3] Arrivé E, Dicko F,Amgar H, *et al.* HIV status disclosure and retention in care in HIV-infected adolescents on antiretroviral treatment (ART) in West Africa. *PLoS One* 2012;7:e 33690.

[4] World Health Organization. Guideline on disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva: WHO, 2011:47 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/

[5] Programme Grandir. Guide sur l'annonce du VIH à l'enfant et à l'adolescent. Manuel pratique à destination des soignants en Afrique. Sidaction, AFD, ID, 2016:111p. [Internet] http://www.grandir.sidaction.org/wp-content/uploads/2017/05/Grandir-Guide-Annonce-2017.pdf

[6] Hussen S Chahroudi A, Boylan A, *et al.* Transition of youth living with HIV from pediatric to adult oriented healthcare: A review of the literature. *Future Virol* 2015;9:921-9.

[7] Dahourou D, Gautier-Lafaye C, Teasdale C, *et al*. Transition from pediatric to adult care of adolescents living with HIV in sub-Saharan Africa: Challenges, youth-friendly models and outcomes. *J Int AIDS Soc* 2017;20(suppl 3):34-49.

Les défis à relever en pédiatrie

Stéphane Blanche, Mariam Sylla

« Ils ne savaient pas que c'était impossible, alors ils l'ont fait. »
Mark Twain

Le sida pédiatrique devrait avoir déjà disparu de la planète. On sait depuis vingt ans qu'une association d'antirétroviraux (ARV) durant la grossesse réduit le risque de transmission du virus à l'enfant à un taux nul ou quasi-nul. Le défi majeur est aujourd'hui de faire en sorte que toutes les femmes concernées reçoivent ce traitement. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime en 2019 que 70 % des femmes enceintes sont dépistées et traitées. Certains pays de forte endémie sont déjà en passe de relever ce défi ; d'autres sont plus en retard, comme la région d'Afrique de l'Ouest.

Le premier obstacle, pour réaliser ce qui apparaissait encore il y a peu comme une utopie, est celui du dépistage des femmes durant (ou avant) la grossesse. La mise à disposition d'outils fiables de diagnostic rapide n'est pas le seul aspect. Les points de blocage sont connus, depuis le manque de personnels dans les centres de santé, le manque d'intrants, le processus de récupération et de rendu des résultats, la stigmatisation familiale et sociale qui suit parfois l'annonce du diagnostic… Chaque centre doit analyser les principaux blocages et trouver des façons de les résoudre comme d'autres l'ont fait avant eux. Il est impératif que les initiatives soient évaluées et partagées pour une progression globale des connaissances et leur application [1].

Il n'y a aucune indication actuellement qu'une combinaison d'ARV soit plus efficace qu'une autre en termes de prophylaxie de la transmission mère-enfant, à partir du moment où la charge virale maternelle devient indétectable. Il est en revanche possible que certaines molécules soient mieux tolérées que d'autres. L'alerte récente sur d'éventuelles anomalies du tube neural après exposition au dolutégravir (dont la réalité doit être encore confirmée à l'heure où sont écrites ces lignes) montre que les dernières générations de molécules, remarquablement bien tolérées chez l'adulte et l'enfant, ne le sont pas nécessairement chez le fœtus. Elle rappelle la nécessité de mettre en place un système de pharmacovigilance dans les pays de forte endémie, où vivent la plupart des enfants exposés. Plus d'un million d'enfants sont exposés aux ARV chaque année. La complexité de la mise en place de tels registres est souvent largement sous-estimée : 1) repérage des anomalies, surtout si elles surviennent en période post-natale ; 2) transmission des informations par les cliniciens à ce registre ; 3) analyse d'incidence en tenant compte des biais inhérents à ce type de registre ; et enfin 4) gestion très délicate des alertes, autant d'obstacles à cet indispensable processus de sécurisation de la prescription des ARV durant la grossesse [2].

La prise en charge de l'enfant infecté appelle à relever plusieurs défis [3] ; le premier est là encore celui du dépistage. La réalisation de la première PCR ADN à six semaines reste souvent l'objet de la fameuse « cascade d'opportunités manquées », largement décrite. Les premières expériences de dépistage décentralisé en *point of care* com-

mencent à être présentées. Les avantages par rapport à un diagnostic centralisé sont évidents. La comparaison doit toutefois inclure le coût, la fiabilité dans le temps du matériel, la disponibilité des intrants et, surtout, il faut comparer avec un diagnostic centralisé optimisé en termes de circuit des échantillons et de rendu des résultats. Il n'est pas acceptable que le résultat d'un test ADN sur papier buvard analysé dans un laboratoire central mette plusieurs mois à être rendu. Compte tenu des déperditions considérables de diagnostics encore observées en période périnatale, l'effort de dépistage doit prioritairement s'élargir aux centres de santé susceptibles d'accueillir des enfants infectés symptomatiques, notamment les centres de renutrition et les services de maladies infectieuses, incluant les centres de prise en charge de la tuberculose.

La galénique des traitements ARV pédiatriques reste encore problématique. Les formes combinées largement développées pour l'adulte ne le sont que rarement pour l'enfant, et jamais en formulation buvable. Le nombre d'enfants infectés a drastiquement baissé dans les pays industrialisés ; la progression des connaissances doit se faire désormais dans les pays à forte endémie, ce qui n'est pas sans poser de problème éthique lorsque la molécule testée n'est pas disponible après la période d'essai dans le pays.
Un autre défi est de maintenir le traitement sur le long terme chez les enfants qui, grâce à lui, restent heureusement asymptomatiques. La facilité de prise du médicament avec une galénique adaptée à l'âge n'est pas le seul paramètre à considérer, même si l'intérêt d'une galénique injectable permettant une *Direct Observed Therapy* (DOT) à l'enfant doit être rapidement considérée ; l'allègement des modalités de délivrance et de suivi, mais aussi les facteurs familio-sociaux et psychologiques impliqués dans l'observance, doivent continuer à être étudiés dans un contexte très différent de celui qui prévalait dans les années 1990. Comme chez l'adulte, des stratégies d'allégement thérapeutique sont à l'étude. Outre les questions de coût, on en espère une plus grande facilité de prise et une meilleure tolérance [4].

L'adolescent infecté par le VIH en période périnatale représente sans doute le groupe le plus vulnérable et dont la mortalité ne baisse pas de façon aussi marquée que chez l'adulte et l'enfant plus jeune [5]. Le défi est ici immense, tant les turbulences de l'adolescence, le questionnement sur sa personnalité, son avenir, son lien avec ses parents et sur sa sexualité se mêlent particulièrement mal à cette pathologie chronique qui impose une grande discipline thérapeutique. Des troubles du comportement sont observés chez le grand enfant et l'adolescent ; il est important de progresser dans leur compréhension en disséquant les rôles respectifs de l'environnement, de l'infection par le VIH mais aussi de certains traitements. Leur détection précoce, leur traitement ainsi que leur prévention seront guidés par ces progrès. L'adolescent est certainement la meilleure cible des ARV en administration parentérale, mais qui nécessitera de toute façon un niveau de motivation et d'observance indispensable au moins une fois par mois.

Le dernier défi pour le pédiatre est celui de l'organisation d'une transition réussie en médecine adulte. Chaque fois que l'institution le permet, tenir compte de la maturité du jeune, le confier à un interlocuteur unique, motivé et expérimenté, lui proposer un accueil différencié de celui des adultes, apparaissent comme les conditions d'un transfert apaisé.

Le devenir à très long terme des jeunes porteurs du VIH depuis la naissance doit enfin être évalué en collaboration avec la médecine adulte. Le rôle respectif de l'inflammation liée à la présence du VIH, même non réplicatif, et/ou l'effet délétère des traitements faisant évoquer parfois le concept de « vieillissement accéléré » devront être bien étudiés sur différents organes afin de poursuivre et d'affiner l'extraordinaire succès thérapeutique des ARV [6].

Dix défis en pédiatrie

1. Atteindre un dépistage exhaustif des femmes enceintes à l'échelle de la planète.
2. Mettre en place un registre de pharmacovigilance des traitements administrés durant la grossesse.
3. Optimiser la procédure de diagnostic précoce du nouveau-né infecté.
4. Obtenir des galéniques pédiatriques d'associations d'antirétroviraux et accélérer leur validation pharmacocinétique.
5. Accélérer la mise à disposition des formes injectables permettant une *Direct Observed Therapy* (DOT) pour l'enfant et l'adolescent.
6. Évaluer les stratégies d'allégement thérapeutique.
7. Détecter, comprendre, accompagner les troubles du comportement des grands enfants et adolescents.
8. Faciliter la transition en secteur adulte.
9. Évaluer le devenir à très long terme après une infection en période périnatale ; détecter, comprendre et prévenir, comme chez l'adulte, un éventuel processus de « vieillissement précoce ».
10. Aider au partage d'expérience.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Mofenson LM. Risk of HIV acquisition during pregnancy and postpartum: A call for action. *J Infect Dis* 2018;218:1-4.

[2] Mofenson LM. In-utero ART exposure and the need for pharmacovigilance. *Lancet Glob Health* 2018;6:e716-e717.

[3] Flynn PM, Abrams EJ. Growing up with perinatal HIV. *AIDS* 2019;33:597-603.

[4] Abrams EJ, Ananworanich J, Archary M, *et al.* Propelling the pediatric HIV therapeutic agenda with science, innovation, and collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78(suppl 1):S32-9.

[5] Armstrong A, Nagata JM, Vicari M, *et al*. A global research agenda for adolescents living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78(suppl 1):S16-21.

[6] Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, *et al*. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: Potential mechanisms and biomarkers. *AIDS* 2017;31(suppl 2):S105-19.

Comorbidités au cours de l'infection VIH

Coordination : Stéphane De Wit, Fabrice Bonnet

Dyslipidémies

Fabrice Bonnet, Jacqueline Capeau

Dyslipidémie, infection par le VIH et antirétroviraux

Les anomalies lipidiques sont fréquentes au cours de l'infection par le VIH et ont fait l'objet de multiples études observationnelles, interventionnelles et physiopathologiques depuis plus de trente ans. Deux formes de dyslipidémie peuvent être observées : l'une avec élévation du LDL-cholestérol (LDL-c) et l'autre avec élévation des triglycérides et baisse du HDL-cholestérol (HDL-c), fréquente dans le diabète [1], toutes deux associées à un risque accru d'athérosclérose.

Il a en effet été montré très tôt dans l'histoire du VIH que les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avaient des anomalies lipidiques potentiellement proathérogènes. L'infection par le VIH elle-même, sans traitement antirétroviral (ARV), est responsable d'une hypertriglycéridémie et d'une hypocholestérolémie avec hypo-HDL-cholestérolémie dès les phases précoces, associée à une baisse des apoprotéines A1 et B assurant déjà un profil proathérogène, qui peut être aggravé par l'utilisation de certaines molécules antirétrovirales.

En effet, certains ARV ont un impact direct sur les taux plasmatiques des lipides, variable selon la classe et la molécule.

Inhibiteurs de la protéase

Les inihiteurs de la protéase (IP) sont les ARV qui induisent le plus souvent une dyslipidémie. Dans la cohorte française APROCO du début des années 2000, 50 à 60 % des PVVIH présentaient une hypercholestérolémie 12 mois après l'introduction d'un IP. Parmi les IP, le ritonavir est celui qui induit le plus souvent une hypercholestérolémie. En effet, il a un effet direct d'inhibition de la lipase hépatique et d'augmentation de la formation des VLDL, avec une hyper-LDLémie et une hypertriglycéridémie, y compris chez les sujets séronégatifs. Il a été montré que son utilisation à faible dose en booster suffit à modifier les paramètres lipidiques.

D'autres hypothèses physiopathologiques ont été avancées. Il existe des analogies de structure entre la protéase du VIH et deux enzymes de régulation du métabolisme lipidique : la protéine adipocytaire de type 1 liant l'acide rétinoïque (CRABP-1) et la protéine réceptrice des lipoprotéines de faible densité (LRP) [2]. Les IP, en interférant avec ces deux enzymes, seraient responsables d'une baisse du catabolisme et de la clairance des triglycérides conduisant à un relargage des lipoprotéines riches en triglycérides dans la circulation générale. L'hyperlipémie résultant de ces interférences enzymatiques peut être associée à une insulino-résistance, qui peut conduire à un diabète de type II, et possiblement à une redistribution tronculaire des graisses.

D'autres travaux indiquent que les IP pourraient directement supprimer la régulation des nSREBP (*nuclear form of Sterol Regulatory Element Binding Proteins*) dans le foie et les adipocytes, entraînant une accumulation de ceux-ci et une augmentation de la production de cholestérol au niveau du foie, une augmentation de la production d'acides

gras libres ainsi qu'une diminution de production de leptine et une insulino-résistance au niveau du tissu adipeux. Les IP pourraient également inhiber la dégradation de l'apoB au niveau hépatique, avec pour conséquence une augmentation de production et de sécrétion des lipoprotéines riches en triglycérides.
Enfin, les dyslipidémies sous IP sont très probablement favorisées par une prédisposition génétique. En effet, une association entre hypertriglycéridémie (avec hypo-HDL-cholestérolémie) et polymorphisme génétique du gène de l'apoC-III a été démontrée chez les patients traités par IP.
Néanmoins, des études ont permis de montrer la réversibilité des troubles lipidiques quelques semaines après l'arrêt du traitement ARV, confirmant ainsi l'effet direct de ces molécules sur le métabolisme lipidique. Parmi les IP, l'atazanavir et le darunavir sont ceux qui entraînent le moins de troubles lipidiques [3].

INTI et INNTI

Des anomalies lipidiques pouvaient aussi être observées avec certains INTI (inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse) comme la stavudine et la zidovudine, et INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) dont la prescription n'est aujourd'hui plus recommandée. Parmi les INNTI, l'éfavirenz est responsable d'une augmentation des triglycérides et du cholestérol total, alors que la névirapine a un profil lipidique favorable avec une augmentation du HDL-c. L'étravirine et la rilpivirine présentent un profil lipidique neutre. Plusieurs études ont montré que la prise de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) induisait une baisse de tous les lipides circulants, LDL-c et HDL-c ainsi que triglycérides. Des données récentes suggèrent que le ténofovir alafénamide n'induit pas cette baisse et serait donc associé à des valeurs plus élevées de ces paramètres que le TDF.

Autres antirétroviraux

Les inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides et améliorent le profil lipidique des personnes prétraitées avec des IP. Récemment, des études observationnelles ont montré une augmentation du poids associée à la mise en route d'un traitement par anti-intégrase ou lors d'un switch vers les anti-intégrases. Ces résultats attendent confirmation par des essais contrôlés.

Les dyslipidémies associées aux ARV comprennent donc généralement une diminution du HDL-c avec augmentation des triglycérides et/ou une augmentation du LDL-c, facteurs de risque reconnus et indépendants de la maladie coronarienne et de l'athérosclérose. Ces anomalies surviennent dans une population fortement tabagique (prévalence du tabagisme actif à 50 % dans la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine), autre facteur de risque majeur d'athérosclérose, mais aussi soumise à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires potentiels (sédentarité, diabète, malnutrition…). Néanmoins, il est clair que les dernières générations d'ARV sont beaucoup moins pourvoyeuses d'anomalies métaboliques.

Diagnostic d'une hyperlipidémie

La prescription d'un bilan lipidique doit se concevoir dans le cadre d'une évaluation globale du risque cardiovasculaire. Il est recommandé [4,5] d'évaluer le risque cardiovasculaire en prévention primaire à l'aide de l'outil SCORE (*Sytematic Coronary Risk Estimation*) adapté à ces populations. Néanmoins, cet outil n'est pas adapté pour l'évaluation du risque chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux chroniques, hypertendus sévères (TA ≥180/110 mmHg) ou atteints d'hypercholestérolémie familiale, qui doivent bénéficier d'un suivi spécifique et sont considérés d'emblée à risque élevé ou très élevés. De même, en cas de maladie cardiovasculaire documentée, le risque cardiovasculaire est d'emblée considéré très élevé.
Une équation spécifiquement développée pour mesurer le risque dans la population VIH est disponible sur le site CHIP (http://www.chip.dk/tools), mais elle n'a toutefois pas fait l'objet d'une validation externe.
Le bilan lipidique doit être réalisé après un jeûne de 12 h, en régime alimentaire stable. Il comporte un dosage du cholestérol total, du HDL-c, des triglycérides, et un calcul du LDL-c qui ne peut être effectué quand le taux de triglycérides est supérieur à 4 g/L (4,5 mM/L). Le dosage direct du LDL-c ou, plus rarement, de l'apolipoprotéine B (Apo B) peut alors être réalisé.

Selon les recommandations françaises et européennes, le bilan lipidique doit être réalisé :

- dans le bilan initial préthérapeutique ;
- 6 mois après l'initiation ou la modification d'un traitement antirétroviral. Si ce bilan est normal, il est à renouveler tous les 5 ans en l'absence des conditions ci-dessous ;
- en cas de survenue d'une lipohypertrophie, de prise de poids, d'un évènement cardiovasculaire, d'une modification du mode de vie et de l'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire ;
- 3 et 6 mois après une intervention thérapeutique visant à abaisser le LDL-c.

Le LDL-c, une cible thérapeutique

L'objectif de valeur de LDL-c doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement ARV, avant d'envisager un traitement spécifique. Les recommandations intègrent la mesure du risque cardiovasculaire selon le score européen SCORE qui prédit le risque d'infarctus du myocarde fatal entre 40 et 65 ans. De l'évaluation du risque cardiovasculaire est déduit l'objectif de LDL-c à proposer au patient, parmi les autres mesures (sevrage tabagique, correction d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, encouragement à un exercice physique régulier…) (*tableau 1*) [4].

Tableau 1 Niveau de risque cardiovasculaire

Niveau de risque cardiovasculaire		Objectif de LDL-c	Intervention de première intention	Intervention de deuxième intention
Faible	SCORE < 1 %	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	1 % ⩽ SCORE < 5 %	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
Élevé	5 % ⩽ SCORE < 10 %	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; ⩾ 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée			
	TA ⩾ 180/110 mmHg			
Très élevé	SCORE ⩾ 10 %	< 0,7 g/L (1,8 mmol/L)		
	Diabète de type 1 ou 2 ⩾ 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible			
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère			
	Maladie cardiovasculaire documentée (***prévention secondaire***)			

RCV : risque cardiovasculaire.
Adapté de Catapano et al. [4]

Prise en charge d'une hypercholestérolémie

Améliorer l'hygiène de vie : diététique, exercice physique et sevrage tabagique

Avant tout il faut insister sur l'hygiène de vie globale, avec une amélioration de la diététique, une incitation à l'exercice physique régulier et, le cas échéant, un sevrage tabagique.
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 LDL-c) doivent être recherchées et corrigées. Si

le patient est en surpoids, une perte de poids doit être systématiquement encouragée. Le recours à une consultation diététique spécialisée permet d'établir un diagnostic personnalisé pour un meilleur équilibre alimentaire. La correction diététique peut suffire en quelques semaines à corriger le surpoids et les troubles métaboliques.
L'incitation à la pratique d'un exercice physique régulier doit être constante. L'exercice physique régulier et soutenu doit être proposé (30 minutes par jour en continu si possible ou 1 heure 3 fois par semaine).
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.

Optimiser le profil lipidique du traitement antirétroviral

Modifier le traitement antirétroviral en utilisant les ARV les moins délétères pour le profil métabolique peut améliorer le profil lipidique du patient. En particulier, un remplacement de l'IP/r ou de l'éfavirenz par un autre INNTI ou un anti-intégrase, moins délétère sur le profil lipidique, doit être envisagé.

Traitement hypolipémiant

Si les mesures énoncées ci-dessus ne permettent pas de faire atteindre l'objectif fixé pour le LDL-c en 3 à 6 mois, l'introduction d'un agent hypolipémiant est justifiée. Ces médicaments ne sont pas dénués de risques chez le PVVIH en raison des interactions médicamenteuses avec les ARV (voie 3A4 du cytochrome P450), du risque accru de rhabdomyolyse et de cytolyse hépatique.
Les objectifs thérapeutiques sont définis en fonction du niveau de risque du patient (*tableau 1*).
Les statines sont le traitement de référence pour abaisser le taux de LDL-c, avec un rapport bénéfice/risque démontré sur des études en prévention primaire et secondaire dans la population générale.
Seule l'utilisation de statines non métabolisées ou peu métabolisées par le CYP450 est recommandée avec le ritonavir ou le cobicistat. Elles doivent être initiées à posologies progressivement croissantes.

- La pravastatine n'a pas d'interaction avec les ARV.
- La rosuvastatine (10 mg/j) s'est montrée plus efficace sur le LDL-c que la pravastatine (40 mg/j) dans un essai contrôlé chez des patients recevant un IP, quel qu'il soit (essai ANRS VIHstatine), et elle est bien tolérée. En dehors d'un contexte de syndrome coronaire aigu, il est conseillé de démarrer à faible posologie (5 mg/j) puis d'augmenter progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif de concentration de LDL-c.
- La fluvastatine présente un profil d'interaction *a priori* favorable, mais n'a pas fait l'objet d'études dans le contexte de l'infection par le VIH.
- L'atorvastatine peut être utilisée même en présence d'inhibiteur du CYP450, à doses progressivement croissantes.

Compte tenu du risque important d'interaction, la simvastatine est contre-indiquée avec la plupart des ARV.
L'efficacité et la tolérance hépatique et musculaire du traitement par statines devront être soigneusement évaluées (*tableau 2*).

Tableau 2 Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement par statines

Suivi	
Efficacité de la prise en charge	Après avoir débuté la prise en charge, un bilan lipidique est recommandé dans un délai de 12 à 14 semaines pour les niveaux de RCV faible et modéré, et de 8 à 12 semaines pour les niveaux de RCV élevé et très élevé. Par la suite, un bilan lipidique est recommandé 8 à 12 semaines après chaque adaptation de traitement, jusqu'à obtention des valeurs cibles. Dès la concentration de cholestérol cible atteinte, une consultation annuelle est recommandée avec bilan permettant d'aborder l'adhésion au traitement, les changements de mode de vie et les facteurs de RCV. Chez les sujets ayant une réponse thérapeutique insuffisante, il est recommandé de favoriser l'adhésion : – aux modifications du mode de vie, quel que soit le RCV ; – au traitement hypolipémiant s'il a été instauré. L'intensification du traitement hypolipémiant est à envisager en cas de réponse thérapeutique insuffisante malgré une prise en charge (modifications du mode de vie et traitement hypolipémiant) bien suivie.
Surveillance hépatique (ALAT)	– Avant le traitement. – 8 semaines après le début du traitement médicamenteux ou après toute augmentation de la posologie. – Ensuite tous les ans si ALAT < 3 × N (normale). – Si ALAT ⩾ 3 × N : arrêter la statine ou réduire la posologie, contrôler les enzymes hépatiques après 4 à 6 semaines et réintroduire prudemment le traitement lorsque les ALAT sont revenues à une valeur normale.
Surveillance musculaire	– Pas utile de doser la créatine kinase (CK) chez les patients traités par hypolipémiants avant le début du traitement, sauf dans les situations à risque suivantes : douleurs musculaires préexistantes, insuffisance rénale modérée à sévère, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire. – Si le taux de CK initial est > 5 × N, il est recommandé de ne pas instaurer de traitement médicamenteux et de contrôler de nouveau les enzymes musculaires.

RCV : risque cardiovasculaire.

En cas d'effets indésirables avec une statine, il convient de discuter avec le patient des différentes stratégies possibles :
- arrêter la statine et la réintroduire à la résolution des symptômes pour vérifier que ceux-ci sont liés à la statine ;
- réduire la dose ou remplacer par une autre statine de même intensité ;
- en l'absence d'amélioration de la tolérance, prescrire une statine d'intensité inférieure.

Il est recommandé de solliciter un avis spécialisé sur les options de traitement d'un patient à RCV élevé intolérant aux statines.
Les personnes présentant une hypercholestérolémie sévère non corrigée par les statines ou intolérants aux statines devront faire l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire

incluant les spécialistes du VIH et ceux du métabolisme. L'ézétimibe peut être utilisé en association aux statines en cas de non-atteinte de l'objectif de LDL-c et/ou d'intolérance aux statines.
Des essais portant sur l'utilisation de l'évolocumab (anticorps monoclonal anti-PCSK9) ont montré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire et ont débuté dans la population des PVVIH.

Prise en charge d'une hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie doit faire rechercher un diabète ou une intolérance aux glucides. Il s'agit du paramètre lipidique le plus sensible au régime (alcool, sucres rapides).
L'intervention d'un(e) diététicien(ne) et une adaptation du traitement ARV, en privilégiant les molécules les moins pourvoyeuses de dyslipidémie (cf. *ci-dessus*) suffisent le plus souvent.
En cas de taux de triglycérides > 5 g/L de façon prolongée, un traitement par fibrates (fénofibrate en priorité à 200 mg/j) est recommandé dans la population générale. Cependant, le bénéfice clinique sur le risque cardiovasculaire d'un traitement par fibrates n'est pas démontré.
En cas d'hypertriglycéridémie sévère (10 g/L) et persistante, exposant au risque d'ostéonécrose et de pancréatite aiguë, les mesures diététiques doivent être drastiques et un traitement par fibrates est justifié. Des algorithmes thérapeutiques en fonction du niveau de triglycérides et de l'atteinte de l'objectif LDLc sont disponibles [6].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, *et al.* Identification of cardiometabolic risk: Visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med* 2014;127:152-7.

[2] Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, *et al*. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.

[3] Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, *et al*. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: The D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e291-300.

[4] Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al*. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.

[5] 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. 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[6] Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, *et al*. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab* 2016;42:398-408.

Diabète

Corinne Vigouroux, Stéphane De Wit

Le dépistage et le traitement du diabète doivent s'intégrer dans la prise en charge de routine des patients infectés par le VIH, en particulier pour limiter l'excès de risque cardiovasculaire associé à la maladie (cf. *chapitre « Atteintes cardiovasculaires »*). De plus, le diabète évoluant dans le contexte de l'infection par le VIH et de son traitement présente des particularités qu'il convient de connaître pour mieux adapter la prise en charge globale du patient.

Épidémiologie du diabète associé à l'infection par le VIH

La majorité des études rapportent une prévalence du diabète toujours significativement augmentée chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en comparaison avec la population générale.

Dans les années 2000 aux États-Unis, la prévalence du diabète était environ 4 fois plus élevée chez les PVVIH que dans la population générale (étude MACS). Dix ans plus tard, cette prévalence a été estimée à 10,3 %, *versus* 8,3 % en population générale (études MMP et NHANES, respectivement). En Europe, les chiffres sont moins élevés, en lien avec un indice de masse corporelle (IMC) plus bas, mais ils ont suivi la même évolution. Ainsi, en France, l'incidence du diabète associé au VIH est passée de 23 à 6 pour 1 000 personnes-années entre 1999 et 2009 (étude APROCO-COPILOTE). L'incidence du diabète chez les PVVIH était, au début des années 2010, équivalente ou légèrement supérieure à celle de la population générale au Danemark, aux Pays-Bas ou en Italie.

Une méta-analyse récente de 44 études souligne que l'incidence du diabète reste élevée chez les patients traités par antirétroviraux (ARV) à l'échelle mondiale (13,7 pour 1 000 personnes-années), même si on constate d'importantes disparités géographiques (19,1 pour 1 000 personnes-années sur le continent américain, 15,9 en Afrique, 8 en Europe) [1]. De plus, une étude réalisée à Londres, dont la méthodologie permet d'assurer la représentativité sociodémographique des centres de prise en charge ambulatoire du VIH, rapporte une augmentation de la prévalence du diabète entre 2005 et 2015. Elle est passée de 6,8 % à 15,1 % dans cette période, parallèlement à l'augmentation des facteurs de risque classiques du diabète, au premier plan desquels l'âge et l'IMC [2].

Ces chiffres préoccupants soulignent la nécessité d'un renforcement des mesures de prévention et de traitement du diabète associé à l'infection par le VIH.

Facteurs de susceptibilité et mécanismes physiopathologiques du diabète chez les PVVIH

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle, résultant à la fois d'une résistance à l'action de l'insuline et d'un défaut de l'insulino-sécrétion. La susceptibilité au diabète est modulée par des facteurs de prédisposition génétique et par des facteurs environnementaux, modifiables ou non, dont certains sont liés à l'infection par le VIH et à son traitement.

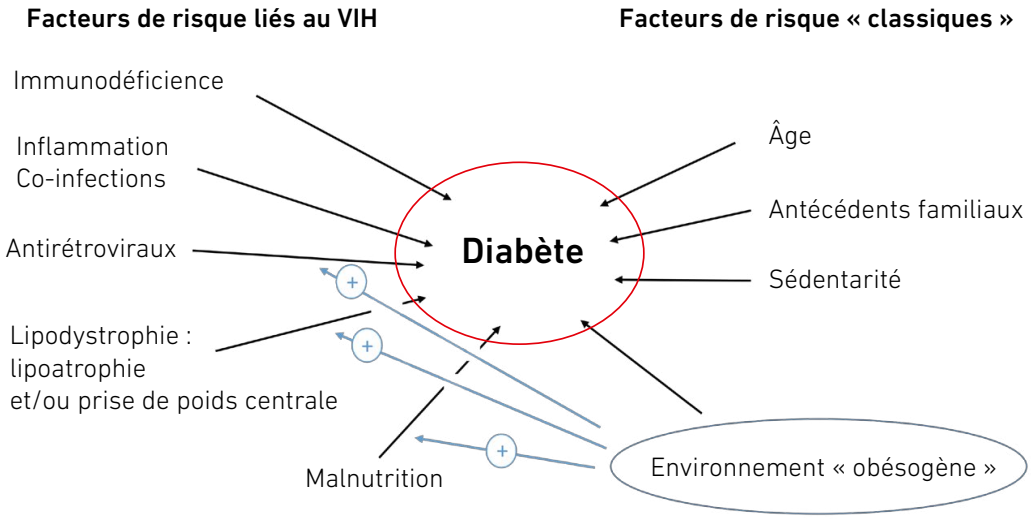
Les facteurs de risque « classiques » du diabète sont au premier plan chez les PVVIH. Ainsi, l'âge, le sexe masculin, les antécédents familiaux de diabète, le surpoids, l'obésité et la sédentarité jouent un rôle majeur dans le risque de diabète de ces patients. Il faut y ajouter tous les éléments du syndrome métabolique, significativement associés à l'insulino-résistance : répartition centrale de l'adiposité, dyslipidémie métabolique caractérisée par un cholestérol HDL bas et des triglycérides élevés, hypertension artérielle, stéatose hépatique (cf. *chapitre « Syndrome métabolique »*). Ainsi, dans la cohorte londonienne, les facteurs de risque métabolique modifiables (stéatose hépatique, hypertension artérielle, dyslipidémie, sédentarité) sont plus fortement associés au risque d'hyperglycémie que les facteurs liés au VIH (durée de l'infection, prise de poids après initiation des ARV) [2].

Néanmoins, l'étude des grandes cohortes, en particulier européennes (D:A:D [3], Swiss cohort) a clairement montré que l'exposition aux ARV les plus anciens (stavudine, didanosine, zidovudine et/ou premiers inhibiteurs de protéase) augmentait significativement le risque de développer un diabète, indépendamment des facteurs de risque classiques. Ceci résulte, au moins en partie, d'une toxicité des traitements sur le tissu adipeux, dont la traduction clinique est la lipodystrophie, dans laquelle le défaut de stockage des triglycérides dans le tissu adipeux sous-cutané (lipoatrophie) et/ou la lipohypertrophie centrale conduisent à l'insulino-résistance (cf. *chapitre « Syndrome métabolique »*). Les ARV plus récents sont moins toxiques sur le tissu adipeux. Cependant, l'initiation du traitement est associée à une prise de poids qui, même si elle témoigne de l'interruption de l'effet catabolique de l'infection et s'intègre dans l'amélioration globale de l'état général des patients, est volontiers de répartition centrale métaboliquement défavorable [4,5]. Ceci a été montré pour plusieurs anti-protéases, dont l'atazanavir et le darunavir associés au ritonavir, et, de façon plus controversée, pour les inhibiteurs d'intégrase raltégravir et dolutégravir. De plus, l'environnement « obésogène » actuel accentue l'effet des ARV et de la prise pondérale sur le risque de diabète [5] (*figure 1*). Par ailleurs, les anomalies métaboliques associées aux ARV les plus anciens persistent à distance des réactualisations thérapeutiques. Ainsi, les patients infectés et traités depuis de nombreuses années, même s'ils sont jeunes, ont significativement plus de facteurs de risque métaboliques que les sujets du même âge issus de la population générale, pour un poids corporel identique ou inférieur [6].

Le continent africain, où 2/3 des cas de diabète ne seraient pas diagnostiqués en population générale, paie un lourd tribut aux complications métaboliques associées au VIH, du fait de la conjonction de plusieurs de ces facteurs de risque. Il faut y ajouter la malnutrition lors de l'initiation des ARV, l'absence d'amélioration du statut nutritionnel sous traitement et les fréquentes co-infections par le VHC ou la tuberculose [7,8].

La sensibilité à l'insuline est également altérée par d'autres facteurs liés à l'infection par le VIH, comme l'inflammation chronique de bas grade, l'immunodéficience et la dysbiose intestinale [9]. Enfin, certains inhibiteurs de protéase induisent un stress oxydatif conduisant à l'apoptose des cellules bêta-pancréatiques et à l'inhibition de l'insulino-sécrétion *in vitro*.

Figure 1 Facteurs de susceptibilité au diabète chez les PVVIH



Les facteurs de risque classiques de diabète et l'environnement « obésogène » contribuent à exacerber les facteurs de risque conférés par l'infection VIH, liés en particulier à l'utilisation de certains antirétroviraux et à la prise de poids de localisation centrale.

Diagnostic du diabète

Une hyperglycémie supérieure à 7 mmol/l à jeun, confirmée sur un deuxième prélèvement, ou une hyperglycémie supérieure à 11,1 mmol/l mesurée de façon aléatoire ou 2 heures après la prise de 75 g de glucose à jeun (hyperglycémie provoquée par voie orale, HGPO) permet de diagnostiquer un diabète. Certains pays utilisent aussi le taux d'HbA1c supérieur à 6,5 % pour définir le diabète. Néanmoins, si on utilise ce critère, il faut savoir que l'HbA1c peut sous-estimer la glycémie moyenne chez les PVVIH, probablement parce que certains ARV diminuent la demi-vie de l'hémoglobine [10]. Il est également important de dépister les états « pré-diabétiques » (hyperglycémie à jeun supérieure à 5,6 mmol/l et/ou intolérance au glucose avec glycémie supérieure à 7,8 mmol/l au temps 2 h de l'HGPO), qui confèrent un fort risque d'évolution ultérieure vers le diabète, ainsi qu'un risque cardiovasculaire indépendant. Dans ce contexte, il a été montré que l'HGPO permet un meilleur dépistage du pré-diabète et du diabète que la glycémie à jeun chez les PVVIH [5]. Ainsi, si elle n'est pas systématiquement recommandée en routine clinique du fait de la lourdeur de sa réalisation pratique, l'HGPO peut être utile chez les patients à haut risque cardio-métabolique et peut aider à motiver certains patients à prendre en charge ce risque. La mesure de la glycémie à jeun doit, en revanche, être surveillée de façon systématique chez tous les PVVIH, au moins tous les 6 mois à 1 an.

Prise en charge du diabète chez les PVVIH

La prise en charge du diabète chez les PVVIH doit, comme en population générale, s'appuyer en première intention sur les mesures hygiéno-diététiques, particulièrement importantes dans le contexte de l'insulino-résistance. La consultation avec un/une professionnel/le de la diététique est importante pour conseiller et éduquer les patients aux

principes d'une alimentation équilibrée adaptée à leur mode de vie et à leurs pathologies métaboliques. Une meilleure éducation à l'activité physique, voire sportive, adaptée à chacun, est aussi nécessaire.
La mesure régulière du tour de taille permet de surveiller l'évolution de l'éventuelle adiposité centrale.
La metformine, qui améliore en priorité l'insulino-sensibilité hépatique, est l'antidiabétique oral de première ligne. Elle n'induit pas de prise pondérale, confère un bénéfice cardiovasculaire indépendant et n'a que peu de contre-indications permanentes en dehors des insuffisances hépatique et rénale modérées à sévères et de l'intoxication alcoolique chronique. En revanche, le traitement par metformine doit être interrompu lors d'examens d'imagerie avec injection de produits de contraste iodés et lors de toute intervention chirurgicale. Enfin, la plus grande prudence est de mise lorsque la metformine est co-administrée avec le dolutégravir, qui entraîne une augmentation potentiellement toxique de ses concentrations circulantes avec risque d'acidose lactique. La metformine est souvent mal tolérée au plan digestif, nécessitant l'augmentation progressive des doses et son administration pendant ou après les repas en 2 ou 3 prises par jour.
Les autres antidiabétiques sont utilisés chez les PVVIH selon les mêmes recommandations qu'en population générale, et nécessitent un avis diabétologique [8]. La modification du traitement ARV est discutée en tenant compte du risque métabolique de chaque molécule et de la situation immuno-virologique.
En raison de la moindre efficacité de l'HbA1c pour apprécier les glycémies moyennes chez les patients sous ARV, l'équilibre glycémique pourra être également évalué par auto-surveillance des glycémies capillaires.
Enfin, comme en population générale, la prise en charge du diabète s'accompagnera de mesures de prévention et de dépistage cardiovasculaires, du contrôle de la pression artérielle (objectif < 130/80 mmHg) et du bilan lipidique (cf. *chapitres « Dyslipidémies » et « Atteintes cardiovasculaires »*). Les complications microvasculaires du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) seront régulièrement dépistées par l'examen clinique, la recherche de microalbuminurie et la surveillance de la fonction rénale, ainsi que l'examen du fond d'œil.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Nansseu JR, Bigna JJ, Kaze AD, *et al.* Incidence and risk factors for prediabetes and diabetes mellitus among HIV-infected adults on antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2018;29:431-41.

[2] Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0194199.

[3] De Wit S, Sabin CA, Weber R, *et al*. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008;31:1224-9.

[4] Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, *et al*. D:A:D Study Group. Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes: The D:A:D study. *HIV Med* 2016;17:255-68.

[5] Kumar S, Samaras K. The impact of weight gain during HIV treatment on risk of pre-diabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality. *Front Endocrinol* 2018;9:705.

[6] Arrivé E, Viard JP, Salanave B, *et al*. ANRS CO19 COVERTE and ENNS study groups. Metabolic risk factors in young adults infected with HIV since childhood compared with the general population. *PLoS One* 2018;13:e0206745.

[7] Njuguna B, Kiplagat J, Bloomfield GS, *et al*. Prevalence, risk factors, and pathophysiology of dysglycemia among people living with HIV in Sub-Saharan Africa. *J Diabetes Res* 2018;2018: 6916497.

[8] Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep* 2018;18:125.

[9] Bourgi K, Wanjalla C, Koethe JR. Inflammation and metabolic complications in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2018;15:371-81.

[10] Diop ME, Bastard JP, Meunier N, *et al*. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006;22:1242-7.

Syndrome métabolique

Stéphane De Wit, Corinne Vigouroux

Avec l'allongement de la longévité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), l'importance des comorbidités s'est accrue, suscitant des tableaux cliniques semblables à ceux rencontrés dans la population générale. L'obésité, le diabète de type 2 et les autres pathologies cardio-métaboliques sont parmi les comorbidités fréquentes.
À côté des facteurs de risque traditionnels tels que les régimes alimentaires inappropriés, la sédentarité, le tabagisme et la consommation d'alcool, les PVVIH présentent aussi d'autres facteurs de risque liés à leur séropositivité. Parmi eux, l'exposition à certains antirétroviraux (ARV) peut générer une redistribution de la masse graisseuse et des anomalies cardio-métaboliques telles que l'hypertension, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline et les troubles glucidiques.
Par ailleurs, l'infection au VIH elle-même joue un rôle important, en raison de l'inflammation chronique et des mécanismes de dysfonction immune qu'elle induit, et qui constituent des déterminants majeurs de la dyslipidémie, de l'athérosclérose et du diabète de type 2.
Le concept de syndrome métabolique, développé dans la population générale, est utilisé pour décrire une constellation de facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques qui incluent l'obésité abdominale, l'hypertriglycéridémie, un cholestérol HDL bas, l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline, ainsi que l'hypertension. Ce syndrome représente un facteur de risque majeur pour le développement du diabète, de la stéatose hépatique, de l'athérosclérose et de la maladie cardiovasculaire (*tableau 1*).

Tableau 1 Critères diagnostiques du syndrome métabolique (selon Alberti KG *et al.*, *Circulation* 2009)

Au moins 3 critères parmi les 5 suivants	
Obésité abdominale : mesure du tour de taille*	⩾ 94 cm chez l'homme ⩾ 80 cm chez la femme
Pression artérielle	Systolique ⩾ 130 et/ou diastolique ⩾ 85 mmHg
Triglycérides	⩾ 1,5 g/l (1,7 mmol//)
Cholestérol HDL	< 0,4 g/l (1 mmol/l) chez l'homme < 0,5 g/l (1,3 mmol/l) chez la femme
Glycémie à jeun	⩾ 1 g/l (5,6 mmol/l)

** Valeurs valides pour les populations d'origine caucasienne ou africaine. Chez le patient infecté par le VIH, la présence d'une lipodystrophie clinique pourrait remplacer ce critère.*

En termes d'anomalies métaboliques, le syndrome métabolique présente des similitudes avec le syndrome de lipodystrophie parfois présent chez les PVVIH et qui associe une redistribution graisseuse (lipoatrophie périphérique et lipohypertrophie centrale) avec des anomalies métaboliques et endocrines telles que la dyslipidémie et la résistance à l'insuline (cf. *chapitres « Lipodystrophies » et « Diabète »*).
La part respective des différents composants du syndrome métabolique chez les PVVIH diffère généralement de ce qui est retrouvé dans la population générale, avec davantage

d'hypertension artérielle, d'hypertriglycéridémie et de cholestérol HDL bas, et moins d'obésité abdominale.

La prévalence du syndrome métabolique chez les PVVIH comparés à la population générale fait l'objet de nombreux débats, et la contribution relative des facteurs de risque classiques et des facteurs propres à l'infection à VIH est difficile à évaluer.
Une méta-analyse récente éclaire utilement ce sujet [1]. Compilant 65 études réalisées sur les cinq continents, elle inclut 55094 PVVIH (âge médian 41 ans). Selon les différentes définitions du syndrome métabolique utilisées, la prévalence oscille entre 17 et 31 %, ce qui est comparable à ce qui est observé dans la population générale. L'hétérogénéité des définitions utilisées ne permet pas de tirer des conclusions formelles en terme de sous-groupes, mais on relève une prévalence plus importante du syndrome chez les femmes.
La similitude de prévalence avec la population générale suggère que les PVVIH sont exposés aux mêmes facteurs de risque. L'introduction des traitements ARV efficaces, qui ont considérablement réduit la morbi-mortalité directement liée au VIH, a accru l'espérance de vie et permis aux PVVIH d'être exposés aux mêmes facteurs de risque que la population générale. La prévalence plus importante du syndrome métabolique chez les patients âgés relevée dans la méta-analyse renforce cette hypothèse [1]. Une prévalence plus importante est aussi retrouvée chez les femmes, mais de manière inconstante, dans la population générale. L'obésité est généralement retenue comme cause possible, mais d'autres facteurs jouent probablement un rôle qui reste à établir. Il n'est pas exclu que des facteurs propres au VIH puissent jouer un rôle plus important chez les femmes.
Chez les PVVIH vivant en Afrique subsaharienne, la prévalence du syndrome métabolique varie selon les régions et les critères diagnostiques utilisés. Les données disponibles suggèrent que cette prévalence est proche de celle observée au Nord. Elle semble plus importante parmi les femmes africaines, en particulier en Afrique australe et en milieu urbain [2].

Le lien entre syndrome métabolique et traitement ARV est complexe et reste sujet à controverse. La mise sous traitement ARV, qui permet le contrôle de la réplication virale, induit une diminution significative du climat inflammatoire (même s'il persiste à un moindre niveau) et génère ainsi une amélioration significative du profil métabolique des patients. Cependant, certains ARV, en particulier certaines antiprotéases et les analogues thymidiniques, provoquent des troubles métaboliques, tels que les dyslipidémies proathérogènes, la lipodystrophie, la réduction de la sensibilité à l'insuline, les anomalies adipocytaires et la dysfonction endothéliale. Ce sont surtout les études utilisant des médicaments plus anciens – zidovudine, stavudine, zalcitabine, didanosine – qui ont montré ces anomalies, les traitements actuels semblant y être nettement moins associés [3].
Dès l'avènement des trithérapies, les modifications du métabolisme glucidique et de la masse graisseuse ont été rapidement observées. Si les schémas thérapeutiques de l'époque ont largement influencé ces paramètres, les traitements actuels ont des effets beaucoup plus limités, donnant ainsi un poids nettement plus significatif aux autres facteurs de risque tels que les facteurs comportementaux (régime alimentaire, sédentarité, tabagisme, alcool) ou l'inflammation persistante [2,3].
L'infection par le VIH pourrait également, en modifiant la composition et/ou la translocation du microbiote intestinal, contribuer au développement du syndrome

métabolique, comme cela a été montré en population générale en lien avec l'inflammation chronique [4,5].
Ces interactions complexes représentent un défi pour les soignants, confrontés à la prise en charge des facteurs de risque traditionnels mais aussi aux facteurs plus spécifiquement liés au VIH tels que l'inflammation chronique et le rôle résiduel – et controversé – de la thérapie ARV.
Les rôles respectifs des facteurs de risque traditionnels tels que l'alimentation, la sédentarité, le tabagisme et l'âge chez les PVVIH restent peu connus, et les recommandations sont généralement basées sur des données établies au sein de la population générale [3,6]. Il a été montré qu'une perte de poids équivalente induit moins d'amélioration du métabolisme lipidique et de la résistance à l'insuline chez les femmes VIH positives, comparées aux femmes non infectées. Allant dans le même sens, une autre étude montre que la perte de poids ne réduit ni la résistance à l'insuline ni les biomarqueurs de risque cardiovasculaire chez des femmes VIH positives obèses [3].

La prise en charge des PVVIH présentant un syndrome métabolique est essentiellement basée sur les recommandations qui concernent la population générale. Ainsi, il y a peu de données concernant l'impact d'une adaptation alimentaire, mais on sait que chez les PVVIH la dépense énergétique au repos peut être de 10 à 30 % plus élevée et que le *turnover* protéique est plus important (25 %). De même, l'impact de l'activité physique a été peu étudié dans la population VIH, même si des données suggèrent un effet positif sur la masse maigre, le niveau de triglycérides, la sensibilité à l'insuline (dans certaines études seulement) et même le niveau de lymphocytose CD4.
Les données concernant une prise en charge pharmacologique du syndrome métabolique des PVVIH sont également parcellaires. Le maintien d'une immunité adéquate grâce à la thérapie antivirale prévient probablement certaines anomalies métaboliques. D'autres interventions font actuellement l'objet d'évaluations :
- les statines, à côté de leur effet sur le LDL-cholestérol, réduisent l'activation monocytaire et les cytokines inflammatoires ;
- la metformine, qui améliore la sensibilité à l'insuline, réduit la graisse viscérale chez le patient VIH mais aussi la graisse sous-cutanée ;
- la tésamoreline (non disponible hors Amérique du Nord), une hormone inductrice de l'hormone de croissance qui permet une réduction de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique.

D'autres agents tels que les inhibiteurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, utilisés dans l'hypertension artérielle, ou de la dipeptidyl peptidase-4, dont les effets antidiabétiques passent par la stimulation du système incrétine, sont à l'étude [3].

La prise en charge du syndrome métabolique doit bien entendu prendre en compte d'autres facteurs : tabagisme, consommation d'alcool (qui, entre autres, augmente le taux de D-dimères) et co-infection VHC. Le rôle du thérapeute en charge de l'infection VIH est d'établir des parcours de soins efficaces pour la prévention, le diagnostic et le traitement de ce syndrome, de combiner différentes approches stratégiques, en sachant que les interventions pourraient être moins efficaces chez les PVVIH que dans la population générale.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, *et al.* A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PLoS One* 2016;11:e0150970.

[2] Gradidge PJ, Crowther NJ. Review: Metabolic syndrome in black South African women. *Ethn Dis* 2017;27:189-200.

[3] Willig AL, Overton ET. Metabolic complications and glucose metabolism in HIV infection: A review of the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016;13:289-96.

[4] Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Recio-Fernández E, *et al.* Characterization of gut microbiota composition in HIV-infected patients with metabolic syndrome. *J Physiol Biochem* 2019;75:299-309.

[5] Kang Y, Cai Y. Altered gut microbiota in HIV infection: Future perspective of fecal microbiota transplantation therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019;35:229-35.

[6] Martin-Iguacel R, Negredo E, Peck R, *et al.* Hypertension is a key feature of the metabolic syndrome in subjects aging with HIV. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:46.

Stéatose et stéato-hépatite

Stéphane De Wit, Fabrice Bonnet

Les maladies hépatiques représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Les hépatites virales chroniques en sont pour une large part responsables, mais la stéatose hépatique et ses complications ont émergé au cours des dernières années comme cause importante d'évolution vers la fibrose dans cette population. La maladie hépatique métabolique, regroupée sous le nom de NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*, maladie hépatique graisseuse du foie non liée à l'alcool) recouvre un large spectre d'entités, allant de la stéatose hépatique à la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

Les données de prévalence varient selon les études, en particulier en comparaison avec la population générale. La prévalence de NASH dans la population des PVVIH varie entre de 13 à 72 %, et les données sur l'association entre le risque et le statut VIH sont disparates. Une étude récente réalisée chez des PVVIH et des sujets VIH négatifs, sans antécédents cardiovasculaires, révèle une prévalence de stéatose hépatique de 13 % *versus* 19,2 % et un degré de sévérité moindre chez les PVVIH, ce qui remet en question le rôle du VIH dans la pathogénèse de la NAFLD [1]. Ceci est en contradiction avec la méta-analyse de Maurice *et al.*, qui conclut à une prévalence moyenne de 35 % de la NAFLD, plus élevée donc que dans la population générale, avec des chiffres encore plus élevés si l'on considère les PVVIH présentant une élévation persistante des enzymes hépatiques [2]. Ces divergences peuvent néanmoins s'expliquer par l'hétérogénéité des méthodes diagnostiques, qui ont évolué au cours des dernières années.

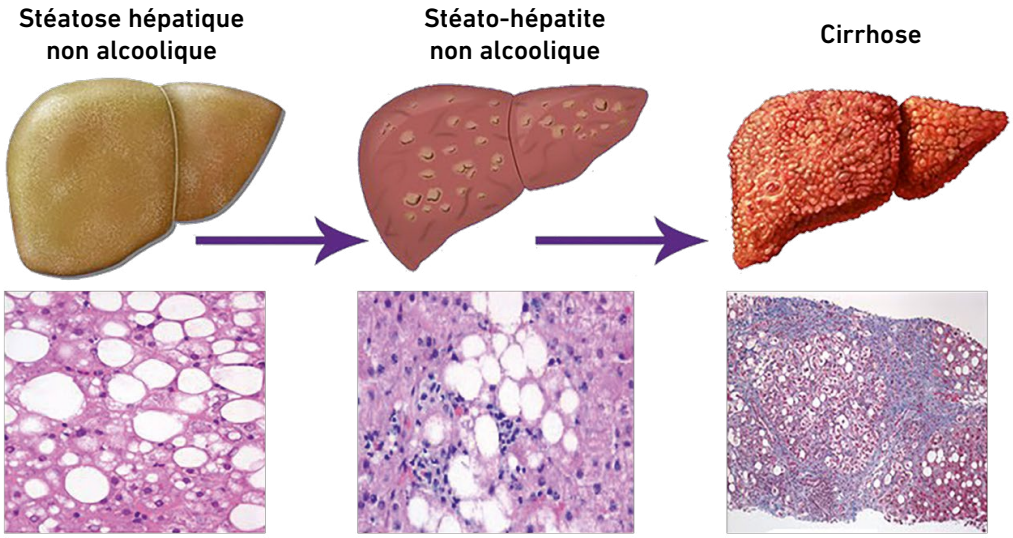
Pathogenèse

La stéatose hépatique ou NAFLD est une entité clinico-histologique caractérisée par la présence d'une accumulation graisseuse au sein des hépatocytes, générant une nécrose inflammatoire et un ballonnement hépatocytaire, et ce, en l'absence d'une consommation excessive d'alcool. On considère que la NAFLD est la manifestation hépatique du syndrome métabolique. L'histoire naturelle est généralement bénigne, mais 10 à 15 % des individus vont évoluer vers la stéato-hépatite ou NASH, dont un tiers environ développeront une fibrose voire une cirrhose, avec un risque d'hépatocarcinome pour 10 % des patients cirrhotiques (*figure 1*).

La résistance à l'insuline est considérée comme le mécanisme pathogénique majeur de la stéatose. Elle induit l'accumulation hépatique de triglycérides de deux manières : par abolition de l'inhibition d'une lipase, entraînant le dépôt d'acides gras libres estérifiés en triglycérides dans le foie, et par induction de la lipogénèse hépatique *de novo*.

Les mécanismes expliquant le passage de la stéatose hépatique à la stéato-hépatite sont moins clairs. On a longtemps considéré que la dysfonction mitochondriale, des dysfonctions du tissu adipeux et des facteurs génétiques expliquaient cette évolution, mais on considère aujourd'hui que les mécanismes en jeu sont plus complexes, dans lesquels le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle.

Figure 1 Évolution de l'aspect du foie et du tissu hépatique depuis la stéatose vers la cirrhose



Chez les PVVIH, la résistance à l'insuline est aussi un facteur majeur, favorisé par l'activation immune chronique (comme décrit aussi dans la polyarthrite rhumatoïde). L'excès de graisse viscérale du syndrome lipodystrophique peut contribuer à la genèse de la NAFLD *via* le transport de lipides par le système porte. Récemment, le rôle de l'aldostérone a aussi été évoqué, en lien avec l'hyperaldostéronisme associé à la dysfonction métabolique des PVVIH, mais il est trop tôt pour confirmer cette hypothèse et en faire une cible thérapeutique [3].

Certains antirétroviraux peuvent contribuer à la genèse de la stéatose *via* les troubles lipidiques qu'ils induisent ou leur toxicité mitochondriale. Les molécules actuellement utilisées sont peu ou pas impliquées dans ces mécanismes et ne constituent donc probablement pas des facteurs de risque.

Enfin, il faut rappeler le rôle des co-infections : le virus de l'hépatite C de génotype 3 est un facteur de risque indépendant de la stéatose, probablement par stimulation de la synthèse hépatique des acides gras. En revanche, la co-infection par hépatite B semble réduire le risque de stéatose.

Diagnostic

La biopsie hépatique est la technique diagnostique de référence ; elle permet de discriminer stéatose et stéato-hépatite (NASH). Cependant, en raison de son caractère invasif et des risques hémorragiques, elle est de moins en moins utilisée en routine, *a fortiori* pour des études de prévalence. L'élastographie hépatique impulsionnelle – aussi connue sous le nom de Fibroscan® – n'a pas de caractère invasif, et permet de mesurer deux paramètres physiques dans le foie : la dureté du foie (exprimée en kilopascal : kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel par mètre : dB/m). La dureté renseigne sur la présence éventuelle d'une fibrose hépatique et l'atténuation ultrasonore sur la présence et l'importance d'une surcharge en graisse dans le foie. Cet examen indolore et rapide est désormais largement utilisé en routine et en recherche.

La spectroscopie par résonance magnétique (MRS) est une autre modalité diagnostique non invasive, mais son coût et sa disponibilité limitée en restreignent l'usage, en particulier dans les régions à ressources limitées.
Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de ces techniques chez des PVVIH ; l'étude de Price *et al.* sur la corrélation entre Fibroscan® et MRS est peu concluante (coefficient de concordance à 0,63 – $p < 0{,}001$), sans différence en fonction du statut VIH, avec une tendance à une surestimation diagnostique avec le Fibroscan® [4]. L'étude ECHAM, réalisée auprès de PVVIH avec élévation persistante de transaminases et/ou syndrome métabolique et/ou lipodystrophie, a montré une très bonne performance de la résonance magnétique (*magnetic resonance imaging – proton density fat fraction* ; MRI-PDFF) et du Fibroscan® par rapport à la biopsie hépatique [5]. Une des limites des techniques d'imagerie est que, contrairement à la biopsie, elles ne permettent pas de différencier stéatose et stéato-hépatite (NASH). L'utilisation d'un paramètre biologique tel que la cytokératine-18 (CK-18), marqueur d'apoptose hépatocytaire, pourrait permettre ce diagnostic différentiel dans l'avenir [6].
D'autres méthodes non invasives, telles que celles utilisant des scores, ont été développées mais n'ont à ce jour pas été validées.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la stéatose et de la stéato-hépatite reste un défi, même si de nombreuses pistes ont été explorées. La perte de poids est un élément essentiel, ainsi que la réduction voire l'arrêt de la consommation d'alcool qui représente, en cas de stéato-hépatite, le facteur de risque le plus important de développement de l'hépatocarcinome. La pioglitazone est recommandée aux États-Unis, mais pas en Europe, sauf en cas de diabète de type 2 associé. La vitamine E est proposée chez les patients avec NASH prouvée, en l'absence de cirrhose et de diabète.
D'autres approches telles que la metformine ou les agonistes du GLP1 et de l'acide ursodésoxycholique n'ont pas prouvé leur efficacité. Le traitement antirétroviral universel, avec des médicaments n'induisant ni trouble métabolique ni toxicité mitochondriale, constitue probablement un moyen très important de réduire le risque de stéatose chez les PVVIH, en particulier grâce à la diminution de l'activation immune et de la résistance à l'insuline.
À l'avenir, des thérapies visant à réguler la synthèse des triglycérides et à réduire la résistance à l'insuline pourraient jouer un rôle, avec les agonistes du récepteur farnesoide × ou PPAR α/δ. Des traitements antifibrotiques sont également à l'étude [7].

Conclusion

La stéatose et la stéato-hépatite constituent un nouveau pan de complications hépatiques chez les PVVIH. Leur prévalence par rapport à la population générale reste controversée, mais les PVVIH présentent, en plus des facteurs de risque traditionnels, d'autres facteurs spécifiques. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une évaluation attentive de la survenue de ces anomalies, en particulier s'ils présentent une augmentation soutenue des transaminases.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Torgersen J, So-Armah K, Freiberg MS, *et al.* Comparison of the prevalence, severity, and risk factors for hepatic steatosis in HIV-infected and uninfected people. *BMC Gastroenterol* 2019;19:52.

[2] Maurice JB, Patel A, Scott AJ, *et al.* Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS* 2017;31:1621-32.

[3] Srinivasa S, Fitch KV, Quadri N, *et al.* Significant association of aldosterone and liver fat among HIV-infected individuals with metabolic dysregulation. *J Endocr Soc* 2018;2:1147-57.

[4] Price JC, Dodge JL, Ma Y, *et al.* Controlled attenuation parameter and MR spectroscopy-measured liver steatosis are discordant in obese HIV-infected adults. *AIDS* 2017;31:2119-25.

[5] Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, *et al.* ANRS-ECHAM Group. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of steatosis, NASH, and liver fibrosis in HIV-monoinfected individuals at risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Results from the ECHAM Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;80:e86-e94.

[6] Benmassaoud A, Ghali P, Cox J, *et al.* Screening for nonalcoholic steatohepatitis by using cytokeratin 18 and transient elastography in HIV mono-infection. *PLoS One* 2018;13:e0191985.

[7] van Welzen BJ, Mudrikova T, El Idrissi A, *et al.* A review of non-alcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients: The next big thing? *Infect Dis Ther* 2019;8:33-50.

Lipodystrophies

Mojgan Hessamfar

Introduction

La répartition du tissu adipeux et ses modifications jouent un rôle important dans l'histoire clinique de l'infection VIH. Avant l'avènement des antirétroviraux (ARV) hautement actifs, le syndrome de cachexie liée au VIH non contrôlé, associant diarrhée et asthénie, une perte de poids involontaire supérieure à 10 % du poids initial et une fonte non seulement du tissu adipeux, mais aussi de la masse maigre (les muscles), était une des manifestations les plus redoutées et les plus stigmatisantes chez des patients jeunes. L'utilisation des premières générations d'ARV a entraîné un syndrome lipodystrophique presque aussi stigmatisant, avec en premier lieu la fonte du tissu gras périphérique.
La lipodystrophie rencontrée dans le VIH se définit par une mauvaise répartition des graisses et n'est pas associée à une perte de poids. Elle se caractérise soit par une lipoatrophie : fonte partielle ou totale du tissu adipeux surtout au niveau des membres, des fesses et du visage (*figure 1*), ainsi qu'au pourtour des veines, entraînant une survisualisation du réseau veineux au niveau des membres (*figure 2*), soit par une lipohypertrophie : accumulation de tissu adipeux au niveau du tronc (*figure 3*) et du compartiment intra-abdominal (au niveau de la graisse périviscérale), au niveau mammaire (gynécomastie) (*figure 4*) ou de région cervicale (cou de taureau, bosse de bison) (*figure 5*). La lipodystrophie peut être mixte, avec une lipoatrophie périphérique et une lipohypertrophie centrale.
Ces anomalies morphologiques peuvent être associées à des déséquilibres glycémiques et lipidiques [1,2].

Figure 1 Lipodystrophie : lipoatrophie faciale, fonte des boules de Bichat

Courtesy of AW Karchmer, MD, C Mantzoros, MD, and S Tsiodras, MD.© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.

Figure 2 Lipodystrophie : sur-visualisation du réseau veineux superficiel

Figure 3 Lipodystrophie : hypertrophie abdominale

Figure 4 Lipodystrophie : gynécomastie

Figure 5 Lipodystrophie : bosse de bison

La prévalence des lipodystrophies varie, selon les études, de 10 à plus de 80 % des personnes traitées par ARV, et elles concernent surtout les ARV de première génération [2-4]. Ces variations de prévalence sont dues aux différentes définitions et méthodologies des études, mais aussi aux différences de facteurs liés à l'hôte, au mode de vie, pays d'origine, régimes thérapeutiques et durées du traitement ARV [5,6]. À la fin des années 1990, du fait de la longue exposition à des inhibiteurs de protéase (IP) de première génération (lipohypertrophie) et surtout aux analogues de thymidine inhibiteurs nucléosidiques de la trancriptase inverse (INTI), la stavudine et la zidovudine (lipoatrophie), les formes sévères de lipodystrophie étaient plus fréquentes.
L'association entre la lipoatrophie et les analogues thymidiniques est liée à l'inhibition de la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial, entraînant une dysfonction mitochondriale et donc un stress oxydant [7]. Cet effet se retrouve dans toute la classe des

INTI, même non thymidiniques. Dans l'étude MONOI, l'arrêt des INTI non thymidiniques (abacavir et ténofovir) a permis une augmentation du tissu adipeux périphérique, illustrant la toxicité de la classe sur le tissu adipeux [8]. Les IP auraient un effet synergique en association avec les INTI en exacerbant la toxicité mitochondriale [9].
D'autres facteurs liés à l'hôte et à la maladie VIH ont également été évoqués en lien avec la lipoatrophie : l'âge avancé, la faible masse grasse, une charge virale élevée et un taux de CD4 bas à l'initiation du traitement ARV [6,10]. Une association entre la lipoatrophie et la co-infection VIH-VHC a également été évoquée [11].
Ces perturbations morphologiques, notamment la lipoatrophie faciale, la plus visible au quotidien, donnent une impression de cachexie stigmatisante, qui influe négativement sur l'estime de soi et peut entraîner un syndrome dépressif conduisant, entre autres, à une mauvaise observance thérapeutique [12]. Par ailleurs, la crainte de développer ces effets secondaires peut aussi impacter négativement l'observance ou le désir d'initier un traitement ARV.
La lipohypertrophie a été associée à l'arrivée des traitements ARV hautement actifs [6,13], sans qu'aucune molécule ARV ou classe thérapeutique ait pu être spécifiquement identifiée. Le remplacement des IP, initialement avancés comme facteur favorisant de lipohypertrophie [14,15], par de nouvelles classes thérapeutiques n'a pas conduit à une diminution du tissu adipeux périviscéral [16,17]. Dans les études randomisées en initiation de traitement ARV comparant un IP (atazanavir ou darunavir) à un agent d'autres classes thérapeutiques (inhibiteurs non-nucléosidiques de la trancriptase inverse -INNTI, ou inhibiteurs de l'intégrase – INI), des effets similaires ont été constatés sur le gain de tissu adipeux [18-20]. Des facteurs liés à l'hôte comme l'âge avancé, le sexe féminin, les triglycérides élevés et un pourcentage de masse grasse plus élevé ont été rapportés comme associés à la lipohypertrophie [6], ainsi que le régime alimentaire et en particulier une alimentation pauvre en fibres [21,22].
En raison des répercussions sur le patient évoquées ci-dessus, une prise en charge active s'impose en présence d'une lipodystrophie.

Examen clinique initial et au cours du suivi

L'examen clinique initial et au cours du suivi est essentiel :
- la mesure du poids, du tour de taille et du tour de poitrine sont facilement réalisables. Ces mesures doivent être effectuées avant l'introduction de toute thérapeutique ARV, puis à intervalles réguliers sous traitement, de l'ordre d'une fois par an ;
- la quantification du tissu adipeux est possible mais réservée, en pratique, aux essais thérapeutiques. Le DEXA-scan permet une évaluation quantitative de la répartition segmentaire de la masse grasse et de la masse maigre (*figure 6*). L'évaluation de la répartition des graisses au niveau abdominal (surfaces de tissu adipeux sous-cutané et viscéral) requiert la réalisation d'une coupe de scanner en L4 qui ne fait pas partie du bilan usuel. Celle-ci doit être effectuée chez les patients pour lesquels une chirurgie correctrice est envisagée.

Figure 6 Lipodystrophie : accumulation de graisse et lipoatrophie

© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.
Ce TDM abdominal, effectué pour l'évaluation d'une lithiase rénale (flèche mince), démontre la coexistence d'une accumulation de graisse périviscérale (flèche épaisse) et d'une lipoatrophie sous forme d'une fine couche de graisse sous-cutanée (flèche en pointillés). La graisse apparaît noire au TDM.

Prise en charge d'une lipodystrophie

Les règles hygiéno-diététiques et l'exercice physique régulier sont indispensables à la prise en charge de la lipodystrophie.
Il existe peu de preuve du bénéfice d'un changement de traitement ARV chez les personnes ayant développé une lipodystrophie, mais l'éviction des analogues thymidiniques (stavudine, zidovudine) reste recommandée et, par extension, des stratégies d'épargne d'INTI, si l'histoire thérapeutique du patient le permet. Des études récentes d'épargne de classes thérapeutiques potentiellement pourvoyeuses de lipodystrophie ont été menées. Par exemple, ETRAL [23] : l'alternance d'une stratégie de trithérapie classique, associant 2 INTI et un IP, vers une bithérapie d'étravirine (INNTI) et de raltégravir (INI), a montré qu'au bout de 96 semaines, les patients avaient une augmentation de la graisse abdominale et des membres. Ce résultat a été également obtenu dans des études chez des patients naïfs mis sous INI [18]. Le rôle des INI dans une prise de poids, suggéré dans plusieurs études, reste cependant à démontrer.

Interventions réparatrices dans la lipoatrophie

Les stratégies ARV récentes, en utilisant le TDF et l'ABC moins toxiques, ont permis de réduire considérablement le recours au comblement pour lipoatrophie. Il est possible de proposer une intervention réparatrice au niveau du visage avec des produits de comblement résorbables ou une autogreffe de tissu adipeux, en complément de la modification du traitement ARV.

Comblement

Les produits de comblement injectables résorbables qui obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (certification européenne) sont les suivants :

- New-Fill® (Sinclair Pharmaceuticals). Depuis 2005 et sous l'impulsion de l'association AIDES, le New-Fill® (acide polylactique) et l'acte d'injection sont pris en charge à 100 % en France pour les personnes vivant avec le VIH [24]. C'est le produit pour lequel l'expérience est la plus importante. Une publication rapporte l'utilisation d'acide polylactique chez 4 112 patients, correspondant à 15 667 sessions d'injections (1 à 5 sessions d'injections par patient) menées entre 2005 et 2008 [25]. Dans cette étude, l'événement indésirable différé rapporté le plus fréquemment est l'apparition de nodules sous-cutanés chez 5,7 % des patients. Dans l'étude ANRS-132 Smile, l'effet volumétrique est équivalent pour l'acide polylactique et le gel de polyacrilamide, avec néanmoins une tolérance sous-cutanée supérieure pour l'acide polylactique [26] ;
- d'autres produits de comblement à base d'hydroxylapatite de calcium : Radiesse® (Merz Aesthetic), approuvé par la FDA aux États-Unis [27] ou d'acide hyaluronique : Restylane SubQ® (Galderma Q-Med) non approuvé par la FDA [28], peuvent être utilisés.

Chirurgie

La chirurgie au niveau du visage par autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman : cette méthode nécessite une anesthésie générale et une quantité de graisse à prélever suffisante au niveau abdominal. Elle permet un effet maintenu au-delà d'un an [29]. La graisse peut néanmoins se résorber en quelques années et nécessiter une réintervention chirurgicale.

Dans les cas sévères de lipoatrophie des fessiers, la position assise peut être source de souffrances et de handicap fonctionnel. Les techniques de comblement peuvent alors être utilisées pour restaurer les pertes de volume. Le Macrolane® (acide hyaluronique) a obtenu un agrément européen dans cette application en 2007. Les prothèses de fesses et/ou la lipostructure peuvent être également envisagées dans des situations plus extrêmes.

Intervention réparatrice dans la lipohypertrophie

Si l'accumulation de graisse au niveau cervical, mammaire ou abdominal est importante et invalidante, le recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration, qui ne concerne que le tissu sous-cutané, est possible. Le patient doit être averti du risque de récidive, plus important que dans la population générale.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51.

[2] Heath KV, Hogg RS, Chan KJ, *et al.* Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15:231.

[3] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiviral therapy. *Lancet* 2000;356:1423-30.

[4] Nguyen A, Calmy A, Schiffer V, *et al.* Lipodystrophy and weight changes : Data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med* 2008;9:142-50.

[5] Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, *et al.* Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:48.

[6] Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, *et al.* Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005;40:1837.

[7] Sievers M, Walker UA, Sevastianova K, *et al.* Gene expression and immunohistochemistry in adipose tissue of HIV type 1-infected patients with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor-associated lipoatrophy. *J Infect Dis* 2009;200:252.

[8] Valantin MA, Kolta S, Flandre P, *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;13:505-15.

[9] Mallal SA, John M, Moore CB, *et al.* Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000;14:1309.

[10] McDermott AY, Terrin N, Wanke C, *et al*. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: A longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1662.

[11] Duong M, Petit JM, Piroth L, *et al.* Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:245.

[12] Power R, Tate HL, McGill SM, *et al.* A qualitative study of the psychosocial implications of lipodystrophy syndrome on HIV positive individuals. *Sex Transm Infect* 2003;79:137.

[13] Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, *et al.* Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881.

[14] Sax PE, Kumar P. Tolerability and safety of HIV protease inhibitors in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1111.

[15] Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, *et al.* HIV-associated lipodystrophy: From fat injury to premature aging. *Trends Mol Med* 2010;16:218-29.

[16] Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: A review. *Clin Infect Dis* 2002;35:1219.

[17] Lake JE, McComsey GA, Hulgan T, *et al*. Switch to raltegravir from protease inhibitor or nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor does not reduce visceral fat in human immunodeficiency virus-infected women with central adiposity. *Open Forum Infect Dis* 2015;2.

[18] McComsey GA, Moser C, Currier J, *et al*. Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016;62:853.

[19] Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, *et al*. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naive HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:273.

[20] Shlay JC, Bartsch G, Peng G, *et al*. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naive persons randomized to protease inhibitor-, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:506.

[21] Hadigan C. Dietary habits and their association with metabolic abnormalities in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 2:S101.

[22] Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, *et al*. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr* 2003;78:790.

[23] Katlama C, Assoumou L, Valantin MA, *et al.* Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen: Results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2742-51.

[24] Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, *et al.* Polylactic acid implants (New-Fill®) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: Results of an open-label study (VEGA). *AIDS* 2003;17:2471-8.

[25] Duracinsky M, Leclercq P, Herrmann S, *et al*. Safety of poly-L-lactic acid (New-Fill®) in the treatment of facial lipoatrophy: A large observational study among HIV-positive patients. *BMC Inf Dis* 2014;14:474.

[26] Lafaurie M, Dolivo M, Girard PM, *et al.* Polylactic acid vs.polyacrylamide hydrogel for treatment of facial lipoatrophy: A randomized controlled trial ANRS 132 SMILE. *HIV Med* 2013;14:410-20.

[27] Silvers SL, Eviatar JA, Echavez M. Prospective open label 18-month trial of Radiesse for facial soft tissue augmentation in patients with HIV-associated lipoatrophy : One year durability. *Plast Reconstructive Surg* 2006;118:34S-45S.

[28] Skeie L, Bugge H, Negaard A. Large particle hyaluronic acid for the treatment of facial lipoatrophy in HIV-positive patients: 3-year follow-up study. *HIV Med* 2010;11:170-7.

[29] Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, *et al.* Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002;16:1985-7.

Atteintes osseuses et articulaires

Charles Cazanave, Nadia Mehsen-Cetre

Introduction

Les comorbidités osseuses et articulaires atteignant les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont été décrites surtout à partir du milieu des années 2000, alors que les patients étaient encore traités tardivement, en majorité par des inhibiteurs de protéase (IP) boostés par le ritonavir. À cette époque, beaucoup d'ostéonécroses aseptiques, mais aussi les premiers cas d'ostéomalacie et d'ostéoporose précoce, étaient rapportés. L'évolution des traitements antirétroviraux (ARV) et la meilleure gestion des comorbidités ont entraîné une amélioration de la prise en charge globale des PVVIH. Ainsi, les médecins ont commencé à se préoccuper de la qualité de vie des patients, avec entre autres les complications ostéo-articulaires.
Qu'en est-il aujourd'hui ? Nous allons essayer d'y répondre au travers d'une série de questions soulevant les principaux point d'actualité en 2020 sur la comorbidité ostéo-articulaire.

L'ostéoporose est-elle plus fréquente chez les PVVIH ?

Les études épidémiologiques mettant en évidence une déminéralisation osseuse au décours de l'infection par le VIH se sont multipliées dans les années 2000, les IP ayant été largement prescrits à partir de 1997. Des divergences sont apparues dans les études sur la prévalence de l'ostéopénie et de l'ostéoporose, et sur l'implication potentielle des traitements ARV dans la déminéralisation osseuse [1]. Ainsi, chez les patients naïfs d'ARV, la prévalence de l'ostéopénie était évaluée entre 20 et 65 % et celle de l'ostéoporose entre 0 et 14 %, contre respectivement 22 à 76 % et 3 à 30 % pour les patients traités par ARV. D'où l'hypothèse que les trithérapies ARV pouvaient être impliquées dans le mécanisme de l'ostéoporose [1].
En 2006, Brown *et al.* [2] ont réalisé une méta-analyse des 20 études publiées sur la perte osseuse chez les PVVIH. Seules les études cas-témoins ont été retenues. Au total, sur 884 PVVIH ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie, 67 % présentaient une diminution de leur minéralisation osseuse (T-score < – 1 déviation standard (DS)), avec un odd ratio (OR) de 6,4 (IC 95 % : 3,7-11,3) par rapport au groupe témoin non infecté. Parmi ces derniers, 15 % répondaient aux critères d'ostéoporose densitométrique (T-score ⩽ – 2,5 DS), avec un OR de 3,7 (IC 95 % : 2,3-5,9) par rapport au groupe témoin non infecté. Chez les PVVIH, ceux traités par ARV présentaient un risque accru de déminéralisation osseuse par rapport aux patients naïfs, avec un OR de 2,7 (IC 95 % : 1,9-4,1).
Dans une étude menée au sein de la cohorte Aquitaine ANRS CO3, une ostéodensitométrie a été réalisée chez 492 PVVIH (72 % d'hommes) [3]. L'âge médian des patients était de 43 ans. Cette étude a confirmé une importante prévalence de la déminéralisation osseuse, puisqu'une ostéopénie (T-score compris entre – 1 et – 2,5 DS) était rapportée chez 54,6 % des hommes (IC 95 % : 49,4-59,7) et 51,1 % des femmes (IC 95 % :

42,6-59,6) et une ostéoporose densitométrique chez 33,7 % des hommes et seulement 8,3 % des femmes. Étonnamment, la déminéralisation osseuse est plus fréquente chez l'homme PVVIH que chez la femme PVVIH, à l'inverse de la population non PVVIH.
Ainsi, les PVVIH sont susceptibles de présenter une perte osseuse importante et précoce par rapport à la population générale. Celle-ci touche majoritairement des hommes plutôt jeunes (âge médian légèrement supérieur à 40 ans dans les premières études), ce qui contraste avec les données épidémiologiques habituelles de l'ostéoporose. Ce phénomène est particulièrement marqué depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales hautement actives (cART), mais il ne faut pas oublier que ces dernières années ont vu s'allonger considérablement la durée de vie des PVVIH. Plusieurs hypothèses physiopathologiques avaient alors été émises : toxicité médicamenteuse ? Tissu osseux soumis de façon chronique à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires délétères pour son métabolisme ? Toxicité directe du rétrovirus sur les ostéoblastes ? Ou simplement des patients présentant de façon accrue des facteurs de risque classique d'ostéoporose ? Ces différentes questions sont examinées ci-après.

À quoi est due la baisse de densité minérale osseuse (DMO) chez les PVVIH ?

Toxicité directe du VIH sur le tissu osseux ?

La capacité du VIH à infecter les ostéoblastes matures est peu probable pour au moins deux raisons [1] : les ostéoblastes n'expriment pas à leur surface le récepteur CD4, et les co-cultures d'ostéoblastes et de VIH ne montrent pas la présence d'ARN rétroviral dans le surnageant, ni d'altération de leur réplication ou de leur capacité à synthétiser du collagène de type 1.
Certaines études ont montré que le VIH était capable d'induire *in vitro* la production du facteur RANKL (*receptor activator of NF-κB ligand*) sécrété par les ostéoblastes et les lymphocytes T activés, cytokine qui allait à son tour activer les ostéoclastes (cellules détruisant la matrice osseuse en cours de formation). L'expression de cette sécrétion serait induite par la glycoprotéine Gp120, principale protéine de surface du VIH. Il s'agit ainsi davantage d'un rôle indirect du VIH sur le métabolisme osseux.

Rôle des premiers antirétroviraux, dont les IP

Dans la méta-analyse de Brown [2], en analysant séparément l'effet des différents traitements, il était montré que le risque de déminéralisation était significativement plus élevé chez les patients traités par IP que chez ceux recevant d'autres traitements, avec un OR de 1,5 (IC 95 % : 1,1-1,6). De même, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) a été plus souvent associé aux DMO les plus abaissées que d'autres inhibiteurs nucléosidiques [1].
D'après des études longitudinales, la perte de masse osseuse à l'initiation du traitement ARV est observée entre S0 et S48 (et surtout lors des 24 premières semaines au niveau du rachis). Cette perte est de l'ordre de 2 à 6 % selon les études, les molécules utilisées et les sites de mesure (correspondant à la perte d'une année de péri-ménopause) ; puis la DMO se stabilise au cours du temps [1].
En pratique, quel que soit l'ARV initié chez un patient naïf, une baisse de masse osseuse sera constatée, plus ou moins importante selon la molécule.

Cependant, les résultats de l'impact des ARV sur la masse osseuse sont parfois discordants et il est finalement difficile de différencier l'effet de ces médicaments sur l'os des autres conséquences de l'infection VIH. Certains aspects délétères des ARV sur la DMO semblent aussi le résultat de modifications virologiques et immunologiques.

Toxicité indirecte du VIH

Les données les plus récentes mettent en avant des phénomènes d'activation immunitaire chez les patients VIH+, délétères pour le métabolisme osseux. En effet, l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (HLA-DR+CD4+, HLA-DR+CD8+) est associée aux DMO abaissées [1].
De plus, les phénomènes de restauration immunitaire impactent le métabolisme osseux. Ceci avait déjà été mis en évidence dans des travaux plus anciens [3] où un lien existait entre le nadir des CD4 et une DMO abaissée chez les femmes VIH+, ainsi que sur des données plus récentes où le nadir des CD4 est un facteur très important et indépendant de perte de masse osseuse à l'instauration des ARV [1]. Ceci explique indirectement l'impact négatif de l'initiation des ARV sur la DMO. Là aussi, et comme pour beaucoup de comorbidités, plus les ARV sont instaurés précocement dans l'infection VIH moins il y a de conséquences délétères de l'infection chronique, notamment sur la baisse de DMO.

Facteurs de risque classique de baisse de DMO

De nombreuses études ont analysé les facteurs de risque de déminéralisation osseuse spécifiques de l'infection VIH, mais aussi les facteurs de risque classiques d'ostéopathie fragilisante :
- la baisse de la DMO chez les PVVIH, tout comme les patients séronégatifs, s'accélère avec le vieillissement [3] ;
- un indice de masse corporelle bas (< 19 kg/m^2) est rapporté comme un facteur favorisant l'apparition d'une ostéopathie fragilisante dans toutes les études concernant les PVVIH, quel que soit le sexe ;
- des syndromes de Cushing iatrogènes ont été rapportés chez des PVVIH traités avec des corticoïdes inhalés au long cours associés au ritonavir. Ceci a été à l'origine de surdosages en corticoïdes par le biais de passage systémique, avec d'authentiques tableaux d'ostéoporose fracturaire ou d'ostéonécrose aseptique.

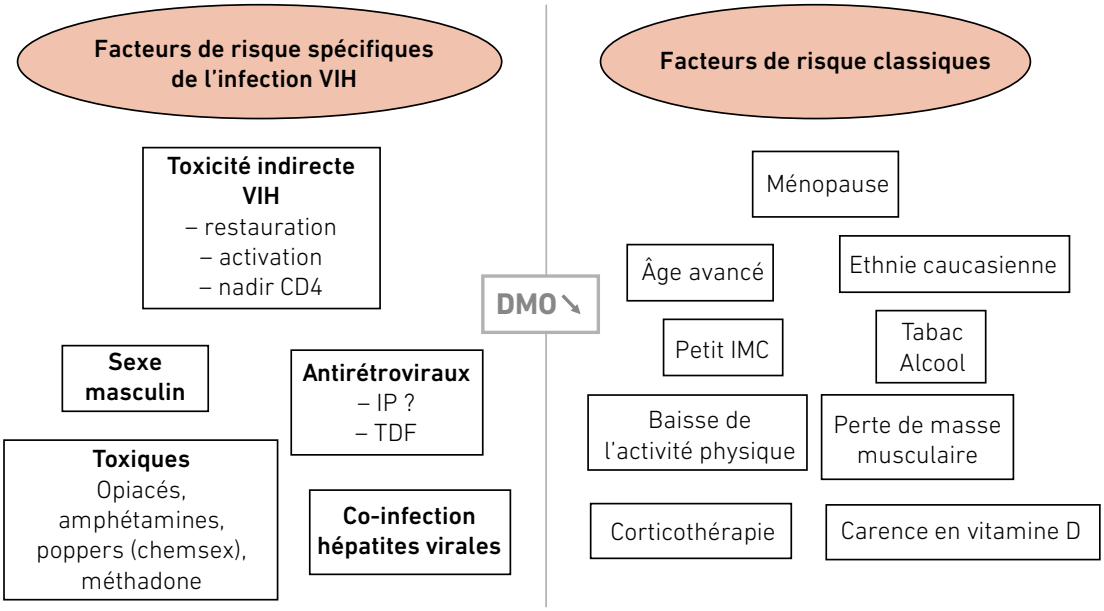
Les facteurs de risque classiques (comme le tabagisme) sont souvent sur-représentés chez les PVVIH par rapport à la population générale. L'imputabilité des toxiques, comme le tabac, l'alcool ou la prise de méthadone et de cocaïne a été suggérée.

Perturbations du bilan phosphocalcique

Il existe de façon globale chez les PVVIH une baisse de la 25(OH) vitamine D, équivalente à celle de la population générale [4]. Sur le plan physiopathologique, l'implication des ARV a été soulevée : effet inducteur enzymatique de l'éfavirenz (induction du catabolisme de la 1,25(OH)2 vitamine D) et effet inhibiteur enzymatique du ritonavir (inhibition de la 1α-hydroxylase et diminution de la 1,25(OH)2 vitamine D).

Il existe de plus un *turn over* osseux accru (augmentation des marqueurs d'ostéorésorption et d'ostéoformation), particulièrement chez les patients traités par ténofovir disoproxil, aboutissant *in fine* à une perte de masse osseuse accélérée.
La physiopathologie complexe et multifactorielle des baisses de DMO chez les PVVIH est résumée dans la *figure 1*.

Figure 1 Facteurs de risque de baisse de la densité minérale osseuse (DMO) décrits dans la littérature chez les PVVIH



IMC = indice de masse corporelle. IP = inhibiteur de protéase. TDF = ténofovir disoproxil fumarate.

Le risque fracturaire est-il supérieur chez les PVVIH ?

La déminéralisation osseuse favorise l'apparition de fractures pathologiques (pour un traumatisme de faible énergie), avec au décours une augmentation de la morbi-mortalité bien démontrée en population générale, notamment pour la fracture du col du fémur. Les fractures majeures sont, par définition, les fractures vertébrales, du bassin, de trois côtes adjacentes, du tiers supérieur de l'humérus, du tibia et du col du fémur.
L'impact fracturaire est bien réel chez les PVVIH et désormais démontré dans la littérature, y compris dans des méta-analyses [5]. Dans sept études avec groupe contrôle, le ratio d'incidence des fractures pathologique était de 1,37 (IC 95 % : 1,10-1,65). L'augmentation du risque fracturaire est surtout présente les deux premières années suivant l'instauration des ARV, et elle est le plus souvent associée aux facteurs de risque classiques, comme l'âge avancé, l'ethnie caucasienne et le tabagisme.
Une étude rétrospective d'une cohorte catalane de PVVIH, publiée en 2013, s'est attachée à décrire ces fractures majeures. Après ajustement sur tous les facteurs de confusion potentiels, le sur-risque fracturaire était supérieur chez les PVVIH par rapport à la population générale, avec des *hazard ratios* de 4,7 (2,4-9,5 ; $p < 0,001$) pour les fractures majeures et de 1,8 (1,2-2,5 ; $p = 0,002$) pour les fractures du col [6].
L'exposition à une classe d'ARV ou à une molécule en particulier ne ressort pas comme facteur de risque. Un récent travail français rétrospectif sur 254 fractures pathologiques

identifiait comme facteurs de risque l'ethnie caucasienne, un IMC bas, une consommation significative d'alcool et de corticoïdes (facteurs de risque fracturaire « classiques »). Il n'y avait aucun lien avec l'exposition au TDF, ni aux IP ni avec une autre classe d'ARV [7].

Comment détecter et prendre en charge une baisse de la DMO ?

D'après les dernières recommandations européennes de l'*European AIDS Clinical Society* (EACS), il est conseillé de réaliser une ostéodensitométrie (DEXA), si possible avant instauration des ARV, chez tout patient présentant au moins un des facteurs de risque suivants : femme ménopausée, homme ⩾ 50 ans, patients entre 40 et 50 ans avec un risque élevé de fracture à 10 ans (score FRAX > 20 %), un antécédent de fracture pathologique, un risque de chute élevé, un hypogonadisme clinique, une corticothérapie (> 5 mg/j plus de 3 mois) actuelle ou passée [8].
En cas de diagnostic d'ostéopénie, il faut axer la prise en charge sur la correction des facteurs modifiables et sur les règles hygiéno-diététiques (arrêt tabac et alcool, activité physique régulière), comme dans la population générale. Il faut prendre en charge et corriger les carences ou insuffisances en vitamine D (cholécalciférol à fortes doses) [4].
En cas d'ostéoporose, outre les mesures précédemment citées, il faudra tout d'abord réaliser un bilan d'ostéoporose secondaire (endocrinopathie, myélome…) et demander l'avis d'un rhumatologue. Plusieurs essais cliniques ont évalué l'impact des bisphosphonates (dont le zolédronate intra-veineux) sur la masse osseuse des PVVIH avec une ostéoporose densitométrique [1]. Ces essais ont démontré un gain significatif du contenu minéral osseux après 1 à 2 ans de traitement, associé à une baisse des marqueurs d'ostéorésorption.

Y a-t-il plus de problèmes ostéo-articulaires chez les PVVIH ?

Ostéomalacie et diabète phosphaté

L'ostéomalacie doit être évoquée devant des douleurs diffuses articulaires et péri-articulaires associées à des myalgies, voire à une diminution de la force musculaire. De nombreux cas ont été rapportés il y a quelques années, avec parfois des tableaux d'ostéomalacie fracturaire. Les principales étiologies décrites étaient la carence en 25(OH) vitamine D [4], le diabète phosphaté [1], voire un syndrome de Fanconi complet. Désormais, avec le dosage du taux de vitamine D et la supplémentation largement proposée, cette forme d'ostéomalacie est devenue plus rare.
Quant au diabète phosphaté, il est surtout décrit chez les patients traités par inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, notamment le TDF, en particulier lorsqu'il est associé à un IP boosté par le ritonavir ou le cobicistat. Il faut l'évoquer face à une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie associée à un taux de réabsorption du phosphore abaissé, et rechercher si cette fuite de phosphates s'accompagne de glycosurie, de protéinurie, voire d'acidose métabolique. En effet, la prise de TDF au long cours (plusieurs années) peut se compliquer de tubulopathie proximale partielle, voire complète, réalisant un authentique syndrome de Fanconi. Le diabète phosphaté et le syndrome de Fanconi sont en général réversibles à l'arrêt du traitement incriminé.

Ostéonécrose aseptique

Les infarctus osseux étaient une pathologie fréquente chez les PVVIH [1], en particulier avec les premiers IP responsables d'hypertriglycéridémies majeures. Les localisations les plus fréquentes sont les épiphyses des têtes humérales, des têtes fémorales et les condyles fémoraux. Les facteurs de risque le plus souvent associés sont la corticothérapie (dont les corticothérapies inhalées avec ritonavir), la consommation d'alcool et la dose cumulée d'IP [1]. Ces différents facteurs de risque favorisent l'hypertriglycéridémie. Il n'y a pas de spécificité de la prise en charge des ostéonécroses aseptiques chez les PVVIH : l'IRM reste l'examen de référence, avec parfois recours à une prothèse articulaire.

Rhumatismes inflammatoires

Il est difficile d'apprécier la prévalence des rhumatismes inflammatoires au cours de l'infection par le VIH, celle des manifestations articulaires variant énormément selon les études, de 3 à 71 % [1].

Il faut juste évoquer, pour ne pas être trop exhaustif sur cette littérature complexe, la part de l'antigène HLA-B27. Ce HLA est connu, d'une part, pour être protecteur vis-à-vis de l'évolution de l'infection VIH (il est le plus souvent rapporté chez les patients dit contrôleurs) mais d'un autre côté, il prédispose à des manifestations de type arthrites réactionnelles et spondyloarthrites.

Il faut aussi noter que la prévalence des arthrites réactionnelles et des spondyloarthrites dans leur ensemble ne semble pas aussi élevée dans des publications récentes [1]. Nous n'avons observé, dans notre expérience, qu'un cas formel d'arthrite réactionnelle sur plusieurs centaines de patients vus en consultation de rhumatologie, ceci malgré la prévalence élevée des infections sexuellement transmissibles chez les PVVIH, particulièrement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes [9].

Avec l'avènement des cART, les étiologies des manifestations rhumatologiques semblent avoir considérablement évolué, probablement du fait de la modification du niveau d'immunodépression des patients qui présentent une réascension du taux de CD4+ et un rééquilibre des voies Th1/Th2. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est toutefois rare chez les PVVIH, il n'existe pas de sur-risque pour cette maladie auto-immune. En revanche, l'infection par le VIH facilite la présence de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-CCP (faux positifs), habituellement à des faibles taux sériques.

Qu'en est-il des traitements immunosuppresseurs si le diagnostic de rhumatisme inflammatoire chronique est validé ? Plusieurs équipes ont rapporté la bonne tolérance de ces traitements, y compris des biothérapies instaurées chez des PVVIH développant une maladie dysimmunitaire. Il a été observé que les traitements par anti-TNF-α chez les patients suivis pour des spondylo-arthropathies ou des polyarthrites rhumatoïdes étaient très bien tolérés sur le plan virologique et immunologique. Non seulement ces traitements se sont révélés efficaces, mais le taux de CD4 est resté stable, sans augmentation de la charge virale [1].

Enfin, des manifestations articulaires inflammatoires peuvent s'associer au syndrome de restauration immunitaire systémique (SRIS ou IRIS) [1]. L'émergence de certaines polyarthrites a été décrite à la faveur de ce syndrome. Le délai d'apparition de cette réaction inflammatoire est en général de quelques semaines. L'atteinte articulaire se manifeste surtout par des arthralgies, ou bien peut mimer une maladie auto-immune, voire décompenser un authentique rhumatisme inflammatoire chronique à la faveur

de la restauration immunitaire avec la production d'INFγ. Des cas de sarcoïdose de restauration, souvent caractérisée par des alvéolites lymphocytaires T CD4+, ont été rapportés. Le diagnostic des SRIS est parfois difficile : il n'y a pas de marqueur spécifique et l'expression clinique est très variable. C'est l'histoire clinique, biologique et thérapeutique qui permet de l'évoquer (restauration rapide des CD4). Actuellement, le traitement de SRIS n'est pas codifié (méthotrexate ou bien corticoïdes à faible dose).

Autres pathologies articulaires

Récemment, un travail français a montré un sur-risque d'arthrose chez les PVVIH, particulièrement ceux présentant un syndrome métabolique [10].
Enfin, des états polyalgiques sont aussi décrits chez les PVVIH, et les ARV sont très souvent incriminés car les différents examens complémentaires ne trouvent pas de cause organique. Ces états polyalgiques répondent souvent aux critères diagnostiques de fibromyalgie. La fibromyalgie serait corrélée à un syndrome dépressif et à une longue durée d'évolution de la maladie. Sa prévalence serait stable malgré l'avènement des cART [1].

Les nouveaux ARV sont-ils moins « ostéo-toxiques » ?

Les inhibiteurs d'intégrase représentent désormais une classe d'ARV incontournable pour le traitement des PVVIH, y compris en 1re ligne et 1re intention dans beaucoup de recommandations [8]. Dans les essais récents où ils sont utilisés en 1re ligne en tri voire en bithérapie (souvent associés à un *bone-friendly backbone* sans TDF), il n'y quasiment pas de modification de la DMO à S48 quel que soit le site de mesure.
Concernant le *backbone*, le TDF est de plus en plus souvent remplacé, dans les traitements en comprimé unique, par le ténofovir alafénamide (TAF) qui présente lui aussi un meilleur profil de tolérance rénale ou osseuse.
Parmi les autres classes, d'ARV, les derniers inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse mis sur le marché (rilpivirine ou doravirine) n'ont pas montré d'effet négatif.

Les données de DMO peuvent-elles influencer le traitement ARV de 1re ligne ?

Les recommandations européennes conseillent de remplacer le TDF par un traitement sans TDF dans les cas suivants : ostéoporose connue ou ostéopénie progressive, antécédent de fracture pathologique, score FRAX de fracture majeure > 10 %, utilisation comme 3e agent d'un IP boosté [8].

Que faire du traitement ARV en cours si un diagnostic d'ostéoporose est posé à l'ostéodensitométrie ?

Les recommandations américaines proposent de passer à des régimes moins « ostéo-toxiques » : arrêt du TDF et/ou de l'IP boosté, en remplaçant le TDF par l'abacavir ou le TAF, et l'IP boosté par le raltégravir [11]. La question des bithérapies sans inhibiteurs nucléosidiques et sans IP peut aussi se poser.

Conclusion

Chez les PVVIH, l'ostéoporose touche une population plus jeune qu'en population générale. La baisse de DMO débute avant la mise sous ARV (notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) consommateurs de toxiques et de drogues récréatives) et elle est accélérée à l'instauration des ARV. Cette perte osseuse accélérée est d'origine multifactorielle, l'un des principaux facteurs étant le nadir des CD4. Il faut envisager des politiques adaptées de prévention et de gestion de la perte de masse osseuse.

Le sur-risque fracturaire est démontré chez les PVVIH. Cette population vieillissant, une « épidémie » fracturaire pourrait survenir dans quelques années.

D'autres problématiques émergent chez les PVVIH, comme les polyarthralgies. Avant d'évoquer une fibromyalgie, il faut éliminer les diagnostics différentiels habituels, comme le diabète phosphaté, et il faut aussi penser à d'autres diagnostics, comme les rhumatismes inflammatoires et les arthrites réactionnelles ; d'où la collaboration étroite et nécessaire avec le rhumatologue.

Liens d'intérêt

N. Mehsen-Cetre a reçu des financements des laboratoires Gilead pour animation de réunions et participation à des boards d'experts. C. Cazanave déclare avoir des liens d'intérêts avec les laboratoires Gilead, Janssen, MSD et Pfizer (invitation à des congrès, symposia, boards d'experts).

Références

[1] Mehsen-Cetre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2017;84:29-33.

[2] Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165-74.

[3] Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, *et al.* Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: Prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22:395-402.

[4] Foissac F, Treluyer JM, Souberbielle JC, *et al.* Vitamin D3 supplementation scheme in HIV-infected patients based upon pharmacokinetic modelling of 25-hydroxycholecalciferol. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1312-20.

[5] Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27:1949-57.

[6] Guerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, *et al.* HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013;28:1259-63.

[7] Costagliola D, Potard V, Lang S, *et al.* Impact of antiretroviral drugs on fracture risk in HIV-infected individuals: A case-control study nested within the French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;80:214-23.

[8] HIV Guidelines. European AIDS Clinical Society, version 9.1, octobre 2018. [Internet] http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

[9] Desclaux A, Mehsen-Cetre N, Peuchant O, *et al*. Arthrite réactionnelle associée à une ano-rectite à *Chlamydia trachomatis* genovar L2b. *Med Mal Infect* 2017;47:177-8.

[10] Tomi AL, Sellam J, Lacombe K, *et al.* Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: Data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2101-7.

[11] Brown TT, Hoy J, Borderi M, *et al.* Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015;60:1242-51.

Atteintes cardiovasculaires

Franck Boccara, Philip E. Tarr

Maladie coronaire

Les maladies cardiovasculaires sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), avec en premier lieu les atteintes athérosclérotiques. Il est désormais bien établi que les PVVIH ont un risque d'évènement cardiovasculaire plus élevé (« accentué ») que la population générale, et ces complications cardiovasculaires surviennent à un âge plus précoce. Cette différence ne semble pas liée à une athérosclérose ou même un vieillissement « accéléré », mais à une différence d'âge médian des populations, plus jeunes (environ 50 ans) pour la population VIH+ et plus âgées pour la population générale, et à une exposition plus importante aux facteurs de risque vasculaire connus.

Épidémiologie

Des données obtenues sur la population danoise suggèrent que le risque d'événements cardiovasculaires majeurs est deux fois plus élevé chez les PVVIH que dans la population générale, mais ce risque relatif accru reste stable au fil du temps après le diagnostic de l'infection VIH et après le début du traitement par antirétroviraux (ARV) [1]. Ce risque d'évènement cardiovasculaire plus élevé chez les PVVIH n'est pas retrouvé chez les patients de plus de 65 ans [1], ce qui est en faveur d'un risque cardiovasculaire *accentué* plutôt que d'une athérosclérose *précoce* ou *accélérée*. Les données épidémiologiques les plus récentes montrent qu'aux États-Unis, au Danemark et en Suisse, le risque d'infarctus du myocarde (IDM) chez les PVVIH non-fumeurs est équivalent à celui de la population générale [2]. Ceci pourrait être lié à une prise en charge plus précoce de l'infection par le VIH, à l'utilisation d'ARV moins cardiotoxiques au cours des dernières années, ainsi qu'à une meilleure reconnaissance et prise en charge du risque cardiovasculaire. Au total, dans les populations VIH+ bien suivies et dans les pays où l'on applique les recommandations de prévention cardiovasculaire, le risque cardiovasculaire des personnes récemment infectées par le VIH ne semble pas augmenté par rapport à la population générale. Ceci est en accord avec les données nord-américaines montrant qu'il existe une incidence augmentée d'événements cardiovasculaires, mais surtout d'infarctus de type 2 (liés à l'utilisation de cocaïne, à un sepsis, une hypoxie etc.). L'infarctus de type 2 n'est pas lié à une thrombose coronaire sur rupture de plaque (infarctus de type 1, de loin le plus fréquent dans la population générale), mais à un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène au niveau myocardique (spasme coronaire, tachycardie, arythmie supraventriculaire). Dans les pays à revenu faible ou moyen, où l'accès aux ARV est difficile, le risque d'évènement cardiovasculaire n'est pas uniquement associé au risque athérosclérotique mais aussi au risque d'insuffisance cardiaque et de péricardite lié à l'état d'immunosuppression [3].

Physiopathologie

Chez les PVVIH, la maladie coronaire peut être liée à des facteurs de risque classiques comme le diabète et l'hypertension, mais surtout à une prévalence élevée du tabagisme (et à l'utilisation d'autres substances illicites : cannabis, cocaïne). Le tabagisme semble être le facteur de risque faisant perdre le plus d'années de vie chez les PVVIH sous ARV. D'autre part, on observe des effets viraux néfastes sur les cellules endothéliales et autres, des mécanismes pro-coagulants et pro-inflammatoires dans le cadre de l'infection VIH chronique, et des effets métaboliques délétères de certains agents ARV favorisant la dyslipidémie, l'insulinorésistance et la dysfonction plaquettaire.

Inflammation et risque cardiovasculaire

Le lien entre inflammation et maladie coronaire chez les PVVIH est solide. Plusieurs biomarqueurs sériques sont associés au risque cardiovasculaire ou à la mortalité globale, notamment les D-dimères, l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive ultrasensible, le CD14 ou le CD163 solubles. Il est maintenant bien accepté que la suppression virale, en rapport avec le traitement ARV, est associée à un risque d'évènement cardiovasculaire nettement diminué par rapport à des personnes non traitées par ARV et par rapport aux personnes qui n'atteignent pas de suppression virale VIH complète. Le rôle de l'immunodépression, avancé dans le risque d'accident coronaire, est débattu. Elle a été associée à un risque cardiovasculaire élevé dans certaines études, mais pas dans d'autres. Une éventuelle explication pourrait être que les patients qui présentent des infarctus secondaires (de type 2) ont tendance à avoir des CD4 plus bas que les patients avec des infarctus primaires (de type 1). Dans l'étude START, le traitement ARV précoce était associé à des taux diminués de biomarqueurs de l'inflammation, mais après un suivi moyen de 3 ans cela ne se traduisait pas par une diminution du risque cardiovasculaire [4]. Ceci est probablement lié à un effectif insuffisant de patients pour ce critère de jugement, un suivi trop court et un âge médian de la population incluse relativement jeune. Toutefois, un lien physiopathologique est bien établi entre l'infection à VIH et l'inflammation : les concentrations de biomarqueurs pro-inflammatoires et pro-coagulants augmentent dans l'infection à VIH avant le début du traitement ARV ou lorsque ce traitement est interrompu ; les taux sériques d'IL-6 et de D-dimères sont associés aux événements de type sida et aux événements non sida ; les concentrations de biomarqueurs diminuent avec la suppression de la virémie du VIH pendant un traitement ARV efficace. Mais les biomarqueurs restent augmentés par la suite, comparativement aux personnes séronégatives (inflammation appelée « résiduelle »). Il est à souligner que des effets modestes sur les marqueurs d'inflammation, mais sans aucun bénéfice clinique en termes de réduction d'évènement cardiovasculaire, ont été montrés en cas d'utilisation d'un traitement à visée anti-inflammatoire (chloroquine, méthotrexate, vorapaxar) chez des PVVIH avec virémie bien contrôlée.

Effets délétères de certains ARV

Le risque cardiovasculaire augmente chez les PVVIH à la suite du traitement par certains ARV. Dès les premières années de l'utilisation des multithérapies antirétrovirales, des effets métaboliques ont été observés, en particulier les dyslipidémies avec les inhibiteurs de protéase (IP). Un risque accru d'événements cardiovasculaires a été associé avec la prise d'IP de 1re génération, sur la base notamment des données à grande échelle de l'étude observationnelle multi-cohorte D:A:D [5]. Ce sur-risque n'a

été observé ni avec l'atazanavir, ni avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), ni avec les inhibiteurs de l'intégrase. Parmi les INTI, l'abacavir et la didanosine semblent augmenter respectivement d'environ 1,9 fois et 1,5 fois le risque cardiovasculaire dans D:A:D [6]. L'effet délétère de l'abacavir a été documenté quasi uniquement quand l'exposition était récente, mais ceci n'a pas été observé dans d'autres études. Le mécanisme précis selon lequel l'abacavir augmenterait le risque cardiovasculaire n'est pas bien établi ; l'hypothèse principale est qu'il ne s'agit pas d'un effet pro-inflammatoire, mais que l'abacavir augmenterait la réactivité plaquettaire par le biais d'une interaction accrue leucocyte-plaquette.

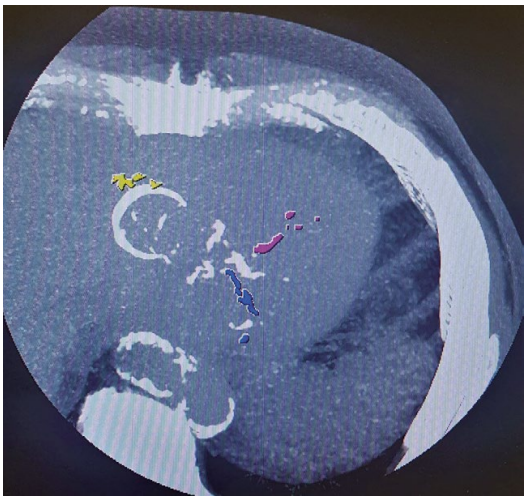
Imagerie cardiaque pour la détection précoce de la maladie coronaire

Il est maintenant possible de visualiser l'athérosclérose coronaire de façon non invasive chez des sujets asymptomatiques en utilisant le scanner coronaire. Son intérêt chez les sujets asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire reste très discuté, aucune étude n'ayant montré de bénéfice clinique d'un tel dépistage. Aucune recommandation ne le préconise chez les patients asymptomatiques.

D'autres techniques d'imagerie permettent d'évaluer l'athérosclérose carotidienne (épaisseur intima-média carotidienne ou CIMT) et la charge athéromateuse coronaire (score calcique par un scanner thoracique sans injection – *figure 1*). Les études chez les PVVIH tendent à montrer une épaisseur intima-média carotidienne plus importante que celle de la population générale. Les déterminants en sont presque toujours les facteurs de risque classiques mais aussi, dans certaines études, des facteurs spécifiques liés au VIH (immunodépression, réplication virale). Ce marqueur de risque n'est pas utilisé à l'échelle individuelle, et il n'est là encore pas recommandé par les sociétés savantes. C'est la découverte d'une plaque d'athérome au niveau carotidien ou fémoral qui augmente, à l'échelle individuelle, le risque d'événement athérosclérotique (accident vasculaire cérébral et IDM).

La mesure du score calcique semble plus prometteuse car c'est le marqueur de substitution qui améliore le plus la précision diagnostique pour la prédiction de l'IDM. Il est de plus en plus utilisé et recommandé pour évaluer le risque cardiovasculaire des sujets à risque intermédiaire, permettant en cas de score de risque égal à 0 de reclasser le patient à faible risque et probablement d'éviter des examens et traitements médicamenteux inutiles (de nombreuses études sont en cours pour valider ces hypothèses). Chez les PVVIH, il semble que le score de calcification médian soit plus élevé mais avec, dans le même temps, un nombre de plaques coronaires non calcifiées vues au scanner coronaire (dites plaques à risque de rupture) plus important que dans la population générale. Le scanner coronaire reste un examen à réaliser dans le cadre de la recherche chez un patient asymptomatique (risques liés à l'irradiation, l'injection d'iode, difficulté d'analyse en cas de calcifications importantes, disponibilité mauvaise), mais son utilisation pourrait s'étendre avec des scanners de nouvelle génération beaucoup moins irradiants et plus disponibles.

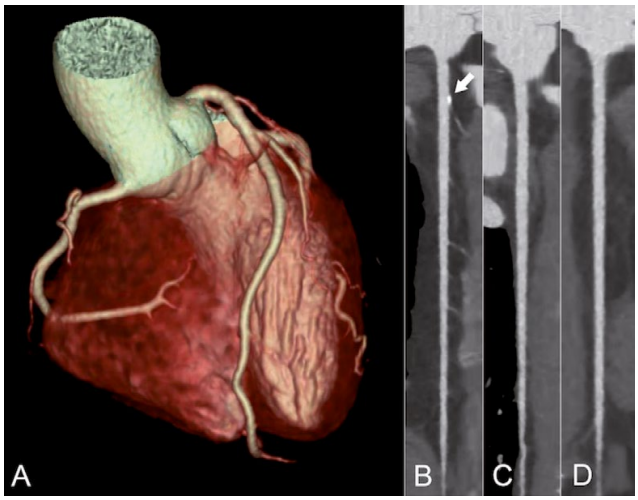
Figure 1 Score calcique par scanner thoracique sans injection d'un homme de 43 ans séropositif pour le VIH



La projection d'intensité maximale représente des calcifications étendues dans l'artère descendante antérieure gauche (violet), dans l'artère circonflexe gauche (bleu) et dans l'artère coronaire droite (jaune). Le score total d'Agatston était de 1031, classant ce patient comme étant à haut risque d'événements cardiovasculaires futurs et incitant à des interventions liées au mode de vie et à la prise de statines.
Image généreusement mise à disposition par le Dr Ronny Büchel, Service d'imagerie cardiaque, Hôpital universitaire de Zurich, Université de Zurich, Suisse.

Le scanner coronaire (*coronary CT angiography* [CCTA], *figures 2-4*) est capable de détecter de manière précise et reproductible les plaques non calcifiées, et ces dernières prédisent les événements cardiaques mieux que les plaques calcifiées ou la CIMT. Trois études à grande échelle utilisant le CCTA ont été menées chez des PVVIH et des contrôles VIH- [7]. Dans l'étude de cohorte américaine MACS, une prévalence plus élevée de plaques coronaires non calcifiées a été notée chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes VIH+ par rapport à ceux VIH-. L'analyse du type de plaque coronaire pourrait être, dans l'avenir, une méthode permettant de mieux prédire le risque d'événement coronaire aigu. Dans une étude suisse cas-contrôles (704 personnes VIH+ et VIH-) [7], les PVVIH présentaient un nombre similaire de plaques non calcifiées/mixtes et de plaques à haut risque que les personnes VIH- et, de plus, avaient moins de plaques calcifiées. Dans cette étude, alors que le score de risque de Framingham était identique dans les deux populations, le score de gravité de l'athérosclérose coronarienne était plus faible chez les PVVIH. Le nadir CD4 < 50/mm^3 et une durée de traitement ARV > 10 ans étaient associés avec des plaques coronaires non calcifiées ou mixtes dans cette étude. Dans l'étude MACS nord-américaine, aucun lien entre la présence et le degré de l'athérosclérose coronaire infraclinique et des ARV spécifiques n'a été retrouvé. Dans l'étude suisse, le traitement par abacavir était associé à la présence de plaques non calcifiées/mixtes. Chez les patients asymptomatiques, aucun examen morphologique (scanner coronaire ou coronarographie) n'est indiqué pour évaluer le risque coronaire.

Figure 2 Scanner coronaire d'une patiente de 48 ans séropositive pour le VIH souffrant d'angine de poitrine typique



Le rendu volumique (A) des données d'images représente l'anatomie coronarienne normale, tandis que les reformats multiplanaires courbés de l'artère antérieure descendante gauche (B), de la circonflexe gauche (C) et de l'artère coronaire droite (D) ne révèlent qu'une athérosclérose minimale et non obstructive de l'artère antérieure descendante gauche proximale (flèche blanche). La coronaropathie a donc été exclue comme cause de ses symptômes. IMC 24,2 kg/m^2. Exposition à la dose de rayonnement 0,57 mSv. Volume de contraste 40 ml.
Image généreusement mise à disposition par le Dr Ronny Büchel, Service d'imagerie cardiaque, Hôpital universitaire de Zurich, Université de Zurich, Suisse.

Il en va de même pour les tests fonctionnels à la recherche d'une ischémie myocardique comme le SPECT [scintigraphie myocardique d'effort] (*figure 3*). Seul le sous-groupe de patients diabétiques pourrait bénéficier d'une recherche d'ischémie silencieuse (recommandations de la Société européenne de cardiologie). De très nombreuses études montrent que l'intensification du traitement médical (anti-hypertenseur, anti-diabétique, statine), si nécessaire en fonction du niveau de risque cardiovasculaire, et les règles hygiéno-diététiques améliorent le pronostic cardiovasculaire des patients en prévention primaire. Des études comparant l'utilisation des techniques d'imagerie coronaire *versus* un traitement médical intensif chez des patients asymptomatiques (diabétiques en particulier) ont échoué à montrer un bénéfice clinique. Tout cela reste très discuté et de nombreuses études sont en cours (ISCHEMIA en particulier) pour comparer les deux stratégies (traitement médical intensif *versus* imagerie coronaire non invasive). Bien sûr, chez un patient présentant des symptômes atypiques, la recherche d'une ischémie myocardique a toute sa place en utilisant soit un test d'effort simple, soit un test d'effort couplé à une imagerie myocardique (échocardiographie d'effort ou SPECT). La place du scanner coronaire semble aussi justifiée dans cette indication car il présente une excellente valeur prédictive négative.

Figure 3 Évaluation d'un patient de 49 ans séropositif pour le VIH souffrant d'angine de poitrine typique

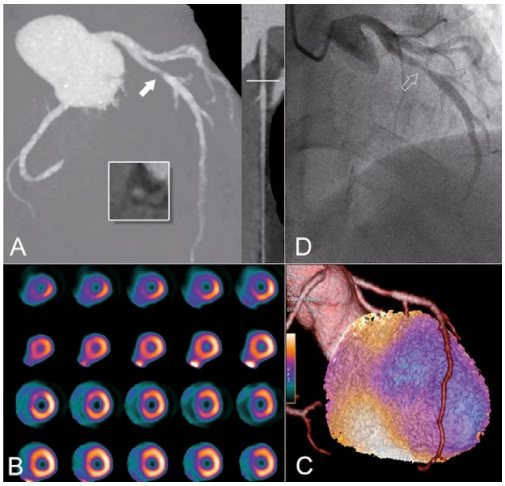


Image A : La projection d'intensité maximale et la reconstruction multiplanaire courbée des ensembles de données de l'angiographie par tomodensitométrie coronaire montrent une sténose de 70 à 90 % (flèche remplie de blanc) dans l'artère antérieure descendante gauche proximale, comme le montre la coupe transversale (entrée).
Image B : La tomographie par perfusion myocardique à émission monophotonique (SPECT, B) a confirmé la pertinence hémodynamique de la lésion, révélant un grand défaut de perfusion lors du stress (rangées supérieures) avec réversibilité au repos (rangées inférieures), constituant une ischémie de la paroi antéro-septale du myocarde ventriculaire gauche.
Image C : L'imagerie hybride CCTA/SPECT montre clairement une ischémie importante dans la zone sous-tendue par l'artère descendante antérieure gauche.
Image D : Enfin, une coronaropathie obstructive (flèche blanche vide) a été confirmée lors d'une coronarographie invasive, et la lésion a été traitée avec un stent à élution médicamenteuse.
Images généreusement mise à disposition par le Dr Ronny Büchel, Service d'imagerie cardiaque, Hôpital universitaire de Zurich, Université de Zurich, Suisse.

Figure 4 Évaluation non invasive par scanner coronaire d'un patient asymptomatique de 65 ans séropositif pour le VIH

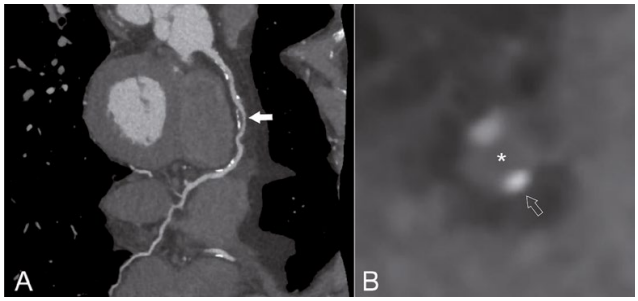


Image A : La reconstruction multiplanaire courbée de l'ensemble de données d'angiographie par tomodensitométrie coronaire révèle de multiples lésions calcifiées mais non obstructives et une sténose de 70 à 90 % (flèche blanche) dans l'artère coronaire moyenne droite.
Image B : Cette lésion obstructive (B, coupe transversale) présente plusieurs caractéristiques morphologiques à haut risque typiques d'une lésion sujette aux événements, comme un remodelage positif et un noyau à faible atténuation (*) avec des calcifications uniquement au bord de la lésion, constituant le signe dit napkin-ring sign.
Images généreusement mise à disposition par le Dr Ronny Büchel, Service d'imagerie cardiaque, Hôpital universitaire de Zurich, Université de Zurich, Suisse.

Prévention et prise en charge de la maladie coronaire

La prévention des maladies cardiovasculaires chez les PVVIH est devenue une priorité. Les scores de prédiction du risque cardiovasculaire prennent en considération seulement les facteurs de risque classiques, mais pas ceux liés au VIH ou aux ARV. Il faut appliquer les recommandations de la population générale aux PVVIH, en prêtant attention à certaines spécificités, en particulier les nombreuses interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses (*tableau 1*). De nombreuses études ont démontré une sous-utilisation des traitements hypolipémiants, notamment des statines [8], des antihypertenseurs et de l'aspirine chez les PVVIH. Il existe par ailleurs des disparités en termes de prise en charge des patients après un IDM. Une étude a montré que les PVVIH qui présentaient un IDM bénéficiaient moins souvent que les patients VIH- de procédure invasive ou de pontage aorto-coronarien. De même, on observe des disparités selon le sexe, avec moins d'interventions cardiovasculaires, de procédures invasives, d'utilisation d'hypolipémiants et d'antihypertenseurs chez les femmes que chez les hommes.

Tableau 1 Principales interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et drogues cardiologiques

Antirétroviraux Familles	Antirétroviraux Dénomination commune internationale	Interaction avec drogues cardiologiques
Analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Éfavirenz Névirapine Étravirine Rilpivirine	• Contre-indication éfavirenz ou étravirine avec clopidogrel • Précaution d'emploi avec : – warfarine – inhibiteurs calciques – bêtabloquants – quinidine
Inhibiteurs de protéase (IP)	Ritonavir Darunavir Lopinavir Atazanavir Cobicistat	• Contre-indication absolue avec simvastatine, lovastatine • Contre-indication absolue avec ticagrélor • Contre-indication absolue avec rivaroxaban et apixaban. Seul le dabigatran (faible dose 110 mg × 2 par jour) peut être utilisé avec IP et cobicistat • Précaution d'emploi avec autres molécules métabolisées par le cytochrome P450 3A4 : amiodarone, lidocaïne, quinidine, warfarine, atorvastatine, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, sildénafil, cyclosporine, tacrolimus
Anti-intégrases	Raltégravir Elvitégravir Dolutégravir Bictégravir	Aucune connue

Les scores de risque classique Framingham et européen (HeartScore, www.heartscore.org/fr_FR/access), utilisés pour stratifier le risque en population générale, pourraient ne pas être applicables aux PVVIH, en particulier en raison de nouveaux facteurs de risque de maladie coronaire dans cette population spécifique. En effet, le score de Framingham a montré qu'il sous-estimait le risque d'IM dans la population VIH+. Le groupe D:A:D a développé un score de prédiction du risque cardiovasculaire incorporant des facteurs liés au VIH tels le taux de CD4, l'exposition cumulée aux antiprotéases et aux analogues nucléosidiques tel l'abacavir, et les facteurs de risque classiques [9]. À ce jour, il n'y a pas de validation externe de ce score et il est donc recommandé d'utiliser chez les PVVIH en Europe le score européen HeartScore, comme en population générale.

Les statines sont le traitement de choix de la dyslipidémie chez les PVVIH, en raison de leur propriété hypolipémiante mais aussi probablement anti-inflammatoire. De nombreuses études ont montré leur efficacité dans la réduction du cholestérol LDL (*low density lipoprotein*) chez les PVVIH, en particulier la rosuvastatine [10]. Par ailleurs, plusieurs études (le plus souvent rétrospectives) ont montré que, chez les PVVIH, les statines ralentissent la progression de l'épaisseur intima-média carotidienne, réduisent le nombre de plaques coronaires non calcifiées et sont associées à une réduction de la mortalité chez les patients traités par ARV [11]. Une étude est actuellement en cours dans 11 pays pour évaluer en prévention primaire l'efficacité de la pitavastatine (statine non disponible en France, qui n'interfère pas avec le cytochrome P450 3A4) pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire contre placebo (étude internationale REPRIEVE).

En ce qui concerne l'aspirine en prévention primaire, très peu de données existent pour la population VIH+. Une étude a montré que son utilisation pendant une semaine diminuait les marqueurs d'activation lymphocytaire et monocytaire chez les PVVIH traités par ARV. À l'inverse, une étude évaluant un traitement par aspirine pendant 12 semaines n'a pas montré d'impact sur les marqueurs d'inflammation ou d'activation monocytaire, ni sur la fonction endothéliale. Comme pour la population générale, l'utilisation de l'aspirine en prévention primaire évolue continuellement, et la décision de mise en route d'un traitement par aspirine chez un patient n'ayant jamais présenté d'événement cardiovasculaire (de nombreuses études récentes montrent l'absence de bénéfice car le risque hémorragique l'emporte sur un faible bénéfice) doit être guidée par les recommandations internationales et nationales, avec une prise en charge individualisée et une discussion avec le patient sur les risques potentiels et les bénéfices de cette thérapie.

Il est indispensable d'agir sur les facteurs de risque classiques modifiables, en particulier le tabagisme, très important dans cette population. C'est une priorité chez les PVVIH. Des études montrent qu'il est plus difficile d'obtenir un sevrage tabagique chez les PVVIH qui ont aussi un alcoolisme chronique, une charge virale détectable et un âge avancé. L'utilisation de varénicline pendant 12 semaines associée à l'envoi de SMS et d'appels téléphoniques aboutit à une bonne réussite du sevrage tabagique.

Au cours d'un syndrome coronaire aigu ou d'une angioplastie réglée, toutes les techniques d'angioplastie et tous les types de stents actifs peuvent être utilisés chez les PVVIH sans aucune spécificité ou particularité (*figure 5*). La mise en place de la double antiaggrégation plaquettaire au décours d'un syndrome coronaire ou une angioplastie réglée devra prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse (*tableau 2*).

Figure 5 Coronarographie. Atteinte mono-tronculaire avec sténose sub-occlusive, bifurcation interventriculaire antérieure et diagonale. Le patient bénéficie d'une angioplastie avec stent actif de l'IVA proximale (4,0 × 20 mm)

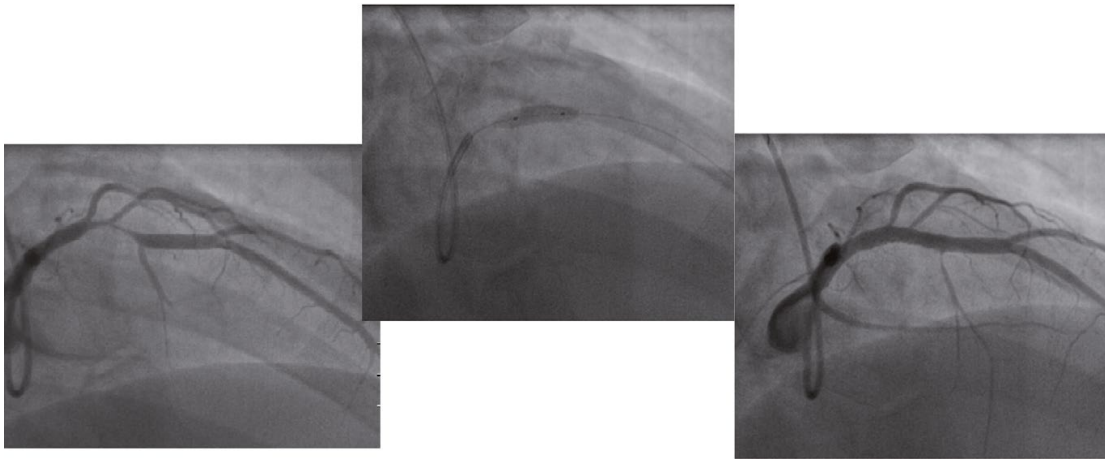


Tableau 2 Interactions entre antirétroviraux et antiagrégants plaquettaires

Antirétroviraux	Quel antiagrégant ajouter à l'aspirine en cas d'angioplastie coronaire ou de syndrome coronaire aigu ?
Inhibiteurs de protéase (ritonavir, darunavir lopinavir, atazanavir) Cobicistat	Prasugrel
Éfavirenz, Étravirine	Ticagelor ou Prasugrel
Névirapine [Viramune®] Rilpivirine [Edurant®, Eviplera®, Odefsey®]	Clopidogrel ou Ticagelor ou Prasugrel
Raltégravir, Dolutégravir, Bictégravir, Maraviroc	Clopidogrel ou Ticagelor ou Prasugrel

Artériopathie périphérique

Plusieurs études suggèrent une prévalence accrue de l'artériopathie périphérique [12] symptomatique et asymptomatique, notamment en raison de la prévalence élevée du tabagisme. Une étude récente, menée chez les vétérans nord-américains, suggère un risque accru d'atteinte vasculaire périphérique d'environ 20 %. Ce risque était augmenté de 50 % en cas de virémie VIH détectable et de 90 % en cas de CD4 < 200/mm^3 [12]. Le diagnostic clinique repose sur la présence d'une claudication intermittente ou d'un souffle vasculaire ou à la palpation d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Le diagnostic infraclinique peut reposer quant à lui sur la mesure de l'indice de pression systolique cheville-bras (au repos ou après l'exercice), et la confirmation se base sur l'échographie vasculaire.

Insuffisance cardiaque

Épidémiologie

L'avènement de traitements ARV efficaces a complètement modifié les caractéristiques cliniques et pronostiques de l'insuffisance cardiaque chez les PVVIH. En effet, chez les patients non traités, en particulier dans les pays en développement, le risque d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique est important, avec une prévalence élevée associée à l'état d'immunodépression. À l'inverse, dans les pays industrialisés, où l'accès au traitement ARV est universel, la dysfonction ventriculaire gauche systolique a presque complètement disparu, faisant place à la dysfonction diastolique plus fréquente que dans la population générale. L'incidence de la cardiomyopathie associée au VIH a diminué de façon très importante après l'avènement des traitements ARV efficaces, passant de 25,6 cas pour 1 000 patients/an à maintenant 3,9 cas pour 1 000 patients/an [13]. Actuellement, dans les pays ayant accès au traitement ARV, le diagnostic d'insuffisance cardiaque est fait le plus souvent chez les patients asymptomatiques lorsqu'on découvre à l'échocardiographie soit une dysfonction systolique soit, plus fréquemment, une dysfonction diastolique. Dans une étude de cohorte comparant les PVVIH aux personnes VIH- après un suivi de 7,1 ans [14], on relève 2 636 événements d'insuffisance cardiaque, répartis de la façon suivante : 34,6 % des sujets présentaient de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée ; 15,5 % avaient une fraction d'éjection limite et 37 % une fraction d'éjection réduite. Comparés aux sujets VIH-, les PVVIH avaient une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée de 21 %, d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection limite de 37 % et d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite de 60 %. La charge virale VIH élevée et le taux de CD4 bas étaient associés, dans cette étude, au risque d'insuffisance cardiaque chez les PVVIH.

La physiopathologie de la cardiomyopathie associée au VIH est multifactorielle, associant des causes liées directement à l'infection par le VIH au niveau du myocarde, avec ou sans myocardite, à une co-infection à d'autres virus, en particulier le virus coxsackie type B3 et le cytomégalovirus, mais aussi à d'autres infections opportunistes et à des carences nutritionnelles. L'infection du myocarde par le VIH entraîne le plus souvent une dysfonction systolique du ventricule gauche. La physiopathologie de cette relation est encore méconnue. La production de cytokine pro-inflammatoire, en particulier le TNF (*tumor necrosis factor*) et l'interleukine-1-β, a été décrite comme associée à la dysfonction ventriculaire gauche systolique. De plus, en Afrique subsaharienne et dans d'autres pays à ressources limitées, les déficits nutritionnels pourraient contribuer à la cardiomyopathie liée au VIH, en particulier le déficit en sélénium. La consommation excessive d'alcool chez certains patients VIH+ pourrait aussi être associée à l'insuffisance cardiaque. Il convient de noter que la zidovudine est connue pour pouvoir entraîner une cardiomyopathie, attribuée à une toxicité mitochondriale pouvant altérer directement la fonction ventriculaire gauche. À l'inverse, de façon générale, le traitement ARV joue un rôle très important dans la prévention du risque d'insuffisance cardiaque décrit chez les patients sans traitement ARV. Il a été récemment observé dans une cohorte monocentrique nord-américaine que, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, les antiprotéases étaient associées à un risque accru de mortalité cardiovasculaire et de réhospitalisation précoce [15].

Enfin, la maladie coronaire est également un facteur important de contribution au risque d'insuffisance cardiaque chez les PVVIH, comme dans la population générale.

Quelques études ont montré que les PVVIH ayant présenté un IDM sont plus souvent hospitalisés pour de l'insuffisance cardiaque que les patients VIH- après un suivi de plus d'un an. D'autres études utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque montrent des anomalies chez les PVVIH comparativement à des patients VIH-. Une étude a comparé les résultats de l'IRM cardiaque chez 103 patients VIH+ sans cardiopathie connue, d'âge moyen 45 ans, à 92 sujets contrôles non infectés, d'âge identique [16]. La fraction d'éjection était 6 % plus basse chez les PVVIH et la masse ventriculaire gauche était 7 % plus importante chez les patients VIH-. On notait la présence d'une effusion péricardique chez plus de 50 % des PVVIH. Il existait un rehaussement tardif au gadolinium (un marqueur de fibrose myocardique) chez 83 % des PVVIH *versus* 7 % des sujets VIH-. Une autre étude a montré que le contenu lipidique, en particulier en triglycérides, est plus élevé au niveau du myocarde chez les PVVIH. La valeur pronostique de cette fibrose et/ou stéatose cardiaque reste à déterminer. Le vieillissement et l'hypertrophie ventriculaire gauche sont des facteurs de risque importants de développement d'une fibrillation auriculaire. Il n'est donc pas surprenant que l'incidence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge chez les PVVIH traités par ARV. Dans une cohorte nord-américaine de plus de 30 000 vétérans VIH+ suivis entre 1996 et 2011, 780 (2,6 %) sujets ont présenté une fibrillation auriculaire après un suivi médian de 6,8 ans [17]. Dans cette étude, les marqueurs de sévérité de la maladie liée au VIH, plus spécifiquement le taux bas de CD4 et une charge virale élevée, étaient associés de façon indépendante à la survenue d'une fibrillation auriculaire, de même que l'âge avancé, l'ethnie caucasienne, la présence d'une maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'un alcoolisme, d'une protéinurie, d'une insuffisance rénale et d'une hypothyroïdie. D'un point de vue thérapeutique, les médicaments qui permettent de ralentir la fréquence cardiaque (digitalique, diltiazem, vérapamil) sont métabolisés au niveau hépatique par des enzymes qu'utilisent aussi les ARV. Il est donc très important de prendre garde au risque d'interaction médicamenteuse (*tableau 1*) en choisissant le bon médicament et la bonne posologie en fonction des ARV utilisés. Les scores évaluant le risque embolique, de type CHADS-VASC, n'ont pas été validés spécifiquement dans la population VIH+ mais doivent s'appliquer.

Traitement de l'insuffisance cardiaque

Il n'y a pas de traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque chez les PVVIH. Les recommandations pour la population générale doivent être utilisées. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les bêtabloquants et les antagonistes de l'aldostérone peuvent être utilisés chez les PVVIH en insuffisance cardiaque. Le traitement ARV n'est pas à proprement parler un traitement spécifique de l'insuffisance cardiaque, mais l'incidence de cette dernière diminue de façon très importante après l'introduction d'un traitement ARV. Le traitement mécanique de l'insuffisance cardiaque, comme la resynchronisation ou le défibrillateur, peut être utilisé comme en population générale. Enfin, la transplantation cardiaque, en l'absence de contre-indication infectieuse, d'état d'immunodépression ou de mauvaise observance du patient, peut être proposée à des PVVIH en insuffisance cardiaque terminale.

Le pronostic de l'insuffisance cardiaque a été complètement modifié chez les PVVIH. On est passé d'une insuffisance cardiaque aiguë de pronostic sombre du fait de l'état d'immunodépression il y a 20 ans à, aujourd'hui, un risque accru d'insuffisance cardiaque diastolique sous traitement ARV qu'il convient de mieux identifier et de mieux caractériser.

Autres complications cardiaques

Les autres complications cardiovasculaires telles que la péricardite, l'endocardite et l'hypertension artérielle pulmonaire sont rares. Le risque de péricardite était fréquent avant l'ère des ARV mais il a quasiment disparu, sa prévalence rejoignant celle mesurée en population générale, sauf dans les pays en développement où la péricardite tuberculeuse est très fréquente. Le VIH n'est pas un facteur indépendant de risque d'endocardite, mais il est souvent retrouvé chez les sujets toxicomanes par voie intraveineuse. L'hypertension artérielle pulmonaire n'est pas en lien avec l'état d'immunodépression et sa prévalence est plus élevée que dans la population générale (0,5 %).
La prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) chez les PVVIH semble ne pas être différente de la population générale mais elle varie d'un pays à l'autre : elle est plus importante dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne et afro-américaines que dans les autres ethnies. Le diagnostic et le traitement de l'HTA doivent suivre les recommandations internationales (HTA quand la pression artérielle systolique est ⩾ 140 mmHg et/ou la pression artérielle diastolique est ⩾90 mmHg en consultation).

Conclusion

L'émergence des complications cardiovasculaires chez les PVVIH, en particulier liées à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieures, accident vasculaire cérébral) a modifié la prise en charge de ces patients. Ces complications constituent l'une des premières causes de morbi-mortalité des PVVIH traitées. De nouveaux ARV sans impact sur le système cardiovasculaire et sans effet métabolique péjoratif ont vu le jour ces dernières années et participent à une diminution du risque cardiovasculaire. Dans le même temps, le vieillissement de la population atteinte par le VIH et son utilisation fréquente de drogues illicites doivent maintenir les soignants en alerte. La prévention du risque cardiovasculaire reste l'outil principal pour éviter un accident cardiovasculaire. En ce qui concerne la population VIH+, il est nécessaire d'avoir une action forte d'aide et de soutien au sevrage tabagique, de favoriser l'exercice physique et d'évaluer correctement le risque cardiovasculaire d'un patient, en prenant en compte le risque important d'interaction médicamenteuse avec les ARV avant toute introduction d'un médicament cardiologique, en particulier statine, antiagrégant plaquettaire et anticoagulant. Des études spécifiques de prévention primaire et secondaire sont nécessaires chez le patient VIH+ pour réduire le risque d'accidents cardiovasculaires, dont les mécanismes complexes sont encore imparfaitement élucidés.

Liens d'intérêt
F. Boccara a reçu des subventions de recherche d'Amgen (2017) et des soutiens pour participation à des conférences de Janssen (2017, 2018), Gilead (2015-2018), ViiV Healthcare (2018), Amgen (2015-2018), Sanofi (2016-2018), MSD (2017, 2018) et Servier (2018). L'équipe de P.E. Tarr a reçu des subventions de recherche et des honoraires de conseil de Gilead et ViiV.

Références

[1] Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, *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:e288-98.

[2] Hasse B, Tarr PE, Marques-Vidal P, *et al.* Strong impact of smoking on multimorbidity and cardiovascular risk among human immunodeficiency virus-infected individuals in comparison with the general population. *Open Forum Infectious Diseases* 2015;2:ofv108.

[3] Sliwa K, Carrington MJ, Becker A, *et al.* Contribution of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic to de novo presentations of heart disease in the Heart of Soweto Study cohort. *Eur Heart J* 2012;33:866-74.

[4] Baker JV, Sharma S, Grund B, *et al.* Systemic inflammation, coagulation, and clinical risk in the START trial. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:ofx262.

[5] Worm SW, Sabin C, Weber R, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-30.

[6] DAD Study Group, Sabin CA, Worm SW, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.

[7] Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A, *et al.* Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons. *Eur Heart J* 2018;39:2147-54.

[8] Shahmanesh M, Schultze A, Burns F, *et al.* The cardiovascular risk management for people living with HIV in Europe: How well are we doing? *AIDS* 2016;30:2505-18.

[9] Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, *et al.* An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:214-23.

[10] Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, *et al.* Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS* 2016;30:2195-203.

[11] Lo J, Lu MT, Ihenachor EJ, *et al.* Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* 2015;2:e52-63.

[12] Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, *et al.* Association of human immunodeficiency virus infection and risk of peripheral artery disease. *Circulation* 2018;138:255-65.

[13] Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, *et al.* Heart failure in patients with human immunodeficiency virus infection: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and future research. *Circulation* 2014;129:1781-9.

[14] Freiberg MS, Chang C-CH, Skanderson M, *et al.* Association between HIV infection and the risk of heart failure with reduced ejection fraction and preserved ejection fraction in the antiretroviral therapy era: Results from the Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:536-46.

[15] Alvi RM, Neilan AM, Tariq N, *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:518-30.

[16] Ntusi N, O'Dwyer E, Dorrell L, *et al.* HIV-1-related cardiovascular disease is associated with chronic inflammation, frequent pericardial effusions, and probable myocardial edema. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004430.

[17] Hsu JC, Li Y, Marcus GM, *et al.* Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus-infected persons: Incidence, risk factors, and association with markers of HIV disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2288-95.

VIEILLISSEMENT

Jacqueline Capeau, Fabrice Bonnet

Introduction

Le vieillissement se définit comme une perte progressive de l'intégrité physiologique, conduisant à des atteintes fonctionnelles hétérogènes selon les organes, à une augmentation de la vulnérabilité (en anglais *frailty*) et à une incapacité à réaliser certains actes de la vie courante (en anglais *disability*). Il s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de maladies qui lui sont associées (comorbidités), mais ne saurait être défini par la seule présence de ces comorbidités. Sa conséquence ultime et naturelle est le décès.

En population générale, l'espérance de vie à la naissance est, en France en 2018, de 79,4 ans chez les hommes et de 85,3 ans chez les femmes. Alors que cette espérance de vie a crû de plus d'un trimestre par année calendaire entre 1875 et 2010, elle stagne depuis 2013 sans que l'on sache encore pourquoi. Elle est très dépendante du niveau socioéconomique : l'écart entre les catégories les plus modestes et les plus aisées est de 13 ans chez les hommes et 8 chez les femmes. On évalue également l'espérance de vie en bonne santé, dont les définitions sont nombreuses et se fondent souvent sur l'état de santé perçu par le sujet, très lié à sa qualité de vie. Selon les statistiques européennes (Eurostat), cette espérance n'était que de 64,1 ans chez les femmes et de 62,7 ans chez les hommes en France en 2016.

Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans les pays occidentaux sont actuellement, en majorité, traitées et leur charge virale contrôlée. Leur âge médian augmente. Dans la cohorte ANRS CO4 FHDH, qui comptait environ 100 000 PVVIH en 2017, 56 % des hommes ont plus de 50 ans et 20,5 % plus de 60 ans. Ces chiffres sont respectivement de 41 % et 13 % chez les femmes (données transmises par D. Costagliola).

Les données de la Cohorte suisse, incluant 16 532 PVVIH suivies entre 1988 et 2013, montrent que l'espérance de vie à 20 ans, qui était de 11,8 ans à la période des monothérapies, a atteint 54,9 ans avec les traitements récents. Cette espérance de vie reste cependant inférieure à celle de la population générale : les facteurs associés à la surmortalité des PVVIH sont un niveau d'éducation bas, le sexe masculin, le tabagisme et l'utilisation de drogues intraveineuses, ainsi qu'un taux bas de CD4 à l'inclusion [1].

Dans les pays en développement, l'espérance de vie à 20 ans est plus faible, comme attendu (28 ans au lieu de 43 ans dans une méta-analyse couvrant la période 1996-2011), mais elle augmente en fonction des années calendaires [2]. Peu de données sont disponibles sur l'espérance de vie en bonne santé des PVVIH. Cet aspect est particulièrement important dans cette population vulnérable, accumulant les comorbidités et ayant souvent une qualité de vie dégradée [3].

En effet, les PVVIH présentent une prévalence accrue de comorbidités classiquement associées au vieillissement : atteintes cardiovasculaires dont HTA, métaboliques, osseuses, neurologiques, rénales, hépatiques mais aussi troubles mentaux (dépression, anxiété, consommation importante d'alcool et de drogues). On observe aussi dans

cette population une prévalence accrue de syndromes gériatriques comme la fragilité et la dépendance. Il est important de définir ces termes [4] :

- fragilité (*frailty*) : concerne un sujet vulnérable, à risque de dépendance en cas d'évènement incident (pathologie, prise d'un nouveau médicament, évènement psychosocial). Son diagnostic repose le plus souvent sur les 5 critères de Fried : perte de poids non intentionnelle (> 4,5 kg dans l'année) ou sarcopénie, fatigue, faible activité physique, faible force musculaire (grip-test), vitesse de marche lente (< 0,7 m/s). La fragilité est diagnostiquée en présence d'au moins 3 de ces critères. En présence de 1 ou 2 critères, les sujets sont dits pré-fragiles ;
- multimorbidité : au moins deux comorbidités liées à l'âge ;
- polymédication (ou multipharmacie) : prise quotidienne de 5 médicaments ou plus ;
- dépendance pour les activités de la vie quotidienne : concerne soit les activités basiques ou ADL (*activities of daily living*) : s'habiller, se laver, se nourrir, se déplacer, être continent ; soit des activités instrumentales ou IADL (*instrumental activities of daily living*) : téléphoner, faire ses courses, prendre des transports en commun, conduire, prendre ses médicaments, gérer ses comptes.

Prévalence des comorbidités et syndromes gériatriques chez les PVVIH

L'augmentation de la prévalence des comorbidités associées au vieillissement chez les PVVIH a été rapportée dans de nombreuses études qui ont pris comme sujets contrôle la population générale, alors que les PVVIH ont un mode de vie et des facteurs de risque différents. L'une des cohortes les plus informatives est la cohorte AGEhIV en Hollande : chez plus de 500 PVVIH et témoins appariés pour les facteurs de risque, d'âge médian 52 ans, la prévalence des comorbidités cardiovasculaires, hypertension surtout, était augmentée et cette tendance était retrouvée pour toutes les comorbidités étudiées [5]. La prévalence d'une multimorbidité était elle aussi supérieure, et elle survenait environ 10 ans plus tôt que dans la population contrôle.

Le concept de vieillissement prématuré a été évoqué chez ces patients, mais les données obtenues dans cette cohorte orientent davantage vers un vieillissement accentué, avec un décalage de l'âge de survenue des comorbidités au moment de l'infection par le VIH et ensuite une évolution parallèle de leur incidence chez les PVVIH bien contrôlés et chez les sujets contrôle non infectés. De multiples facteurs ressortent dans cette cohorte : facteurs personnels (âge, histoire familiale, répartition tronculaire du tissu adipeux évaluée par le rapport taille sur hanche, tabagisme), facteurs liés à la sévérité de l'infection VIH (durée de l'immunodéficience), au traitement et à l'état d'inflammation bas grade évalué par les marqueurs CRP et sCD14. Enfin, une fragilité était diagnostiquée chez 10,6 % *versus* 2,7 % des contrôles et ce diagnostic prédisait la survenue de chutes, d'hospitalisations et de décès, 50,7 % des PVVIH étant pré-fragiles *versus* 36,3 % des contrôles. Le diagnostic de fragilité/pré-fragilité chez les PVVIH était associé soit à un IMC bas, soit à un rapport taille sur hanche élevé [6].

Dans la cohorte nord-américaine masculine MACS, comparant des sujets infectés ou non par le VIH, une prévalence du 16 % *versus* 8 % de la fragilité était observée chez les sujets infectés *versus* non-infectés d'âge médian 60 ans [7], et elle était associée au tour de taille, à la quantité de tissu adipeux viscéral, à la sarcopénie et à l'ostéoporose au niveau fémoral. Ces données indiquent que, chez les PVVIH vieillissants, le plus souvent infectés depuis longtemps et ayant reçu des antirétroviraux de première

génération, on observe une répartition tronculaire du gras, associée à une perte musculaire et osseuse, favorisant la survenue de la fragilité et des comorbidités osseuses et cardiométaboliques. Les autres syndromes gériatriques ont également été retrouvés fréquemment dans cette population encore jeune [8].

Physiopathologie du vieillissement

Le vieillissement est un phénomène complexe et multifactoriel : il implique, entre autres, des atteintes du génome (raccourcissement des télomères, instabilité génétique, modifications épigénétiques), un arrêt de la division avec un état de sénescence, des dysfonctions mitochondriales et une augmentation du stress oxydant, des atteintes du métabolisme nutritionnel et du microbiote intestinal [9].

Plusieurs de ces atteintes vont entraîner un état d'inflammation systémique bas-grade du fait de la production par les tissus de cytokines pro-inflammatoires. Cet état, dénommé *inflammaging*, est directement impliqué dans plusieurs comorbidités associées au vieillissement : diabète, atteintes cardiovasculaires et neurodégénératives, cancers.

Chez les PVVIH, les mécanismes de vieillissement impliquent, bien sûr, les mêmes voies que celles observées dans la population générale, mais celles-ci sont souvent amplifiées. Ils mettent également en jeu des voies spécifiques à l'infection, impliquant le virus présent dans les réservoirs et certains antirétroviraux (en particulier les analogues nucléosidiques de première génération, dont l'effet persiste à distance, et certaines antiprotéases). Les co-infections fréquentes, en particulier par le CMV, l'atteinte de la flore intestinale ou dysbiose et l'immunosénescence sont également en cause dans ce vieillissement accentué [10].

Plusieurs études utilisant des marqueurs classiques de l'inflammation (CRPus, IL-6, D-dimères) ou d'activation immune monocytaire (sCD14), ont montré la présence d'un état d'inflammation chronique et d'une activation de l'immunité native supérieure à la population générale. Ces marqueurs prédisent la survenue d'atteintes cardiovasculaires, de cancers non-classant sida ou de décès [11].

Outre l'âge, les facteurs personnels jouent toujours un rôle important : mode de vie à risque de certains sujets (tabagisme, consommation excessive de toxiques) ainsi que sédentarité et alimentation riche en calories et en lipides.

Diagnostic (*tableau 1*)

La recherche des principales comorbidités doit faire partie du bilan des PVVIH. Il est essentiel de les rechercher et de rechercher également une multimorbidité chez les patients de plus de 50 ans considérés comme à risque : ayant eu un nadir de CD4 bas ou un stade sida, ayant une longue antériorité d'infection connue, ayant reçu des molécules antirétrovirales de première génération, en particulier D4T et AZT, gardant un taux de CD4 bas et un rapport CD4/CD8 < 1 et/ou une charge virale VIH détectable. L'impact de la multimorbidité n'est pas le même que celui de l'addition des comorbidités individuelles, dont la prise en charge est définie par chaque spécialité médicale [4].

Le diagnostic de syndromes gériatriques est plus rarement fait, car ils ne rentrent pas dans les disciplines médicales d'organe et parce que les gériatres sont rarement consultés pour les PVVIH qui sont plus jeunes, souvent moins de 65 ans, que les populations gériatriques classiques. Ce diagnostic, qui peut demander une consultation

spécialisée pour des patients vieillissants et à risque de dépendance, est important car certains éléments de fragilité peuvent être pris en charge et sont potentiellement réversibles.

Le bilan clinique doit comporter :
- des tests simples pour rechercher un déficit cognitif (cf. *chapitre « Troubles neurocognitifs »*) ;
- la recherche des éléments de fragilité, de dépendance dans les activités instrumentales (IADL) et basiques (ADL) ;
- une évaluation de l'état nutritionnel ;
- des questions sur le réseau social et le statut financier, sur la qualité du logement et son accessibilité ;
- un récapitulatif de l'ensemble des traitements pris, qu'ils soient prescrits ou achetés sans ordonnance et en particulier sur internet (compléments, hormones…).

En terme de bilan biologique, il est utile d'évaluer des marqueurs nutritionnels (albumine, préalbumine) et le statut vitaminique et martial (vitamine D, folates, vitamine B12, ferritine) ; en revanche, le dosage des marqueurs d'inflammation (CRPus, IL-6, D-dimères) ou d'activation immune (sCD14), intéressants pour les études cliniques, n'est pas préconisé à l'échelle individuelle actuellement, du fait des variations de ces marqueurs lors d'évènements inflammatoires bénins intercurrents.

Tableau 1 Éléments d'une évaluation gériatrique

Activités de base de la vie quotidienne	S'habiller, se laver, se nourrir, se déplacer, être continent
Activités instrumentales de la vie quotidienne	Téléphoner, faire ses courses, sa cuisine, gérer ses déplacements, ses comptes, prendre ses médicaments
Fragilité	Si 3 ou plus des 5 critères de Fried : perte de poids non intentionnelle, fatigue, faible activité physique, faible force musculaire, lenteur à la marche
Statut nutritionnel	Bilan biologique, recherche sarcopénie, dénutrition
Réseau social et statut financier	
Logement et accessibilité	
Évaluation cognitive	Tests simples
Comorbidités	Cardiovasculaires, métaboliques, osseuses, rénales, hépatiques, neuropsychiatriques, cancers
Multimorbidité	Au moins 2 comorbidités
Polymédication	Au moins 5 médicaments quotidiens

Source : [4].

Prise en charge

La prise en charge des comorbidités est du ressort des spécialistes d'organe et est traitée dans d'autres chapitres de cet ouvrage. En présence d'un patient multimorbide, une

attention particulière doit être portée à la recherche de l'ensemble des traitements pris par le sujet, en raison du risque important d'interactions médicamenteuses et de toxicité lié à la diminution des fonctions hépatiques et rénales chez des sujets vieillissants. En cas de polymédication, il faut optimiser et alléger les traitements, en prenant en compte l'évidence clinique mais aussi les préférences du patient et la faisabilité. Une coordination et une priorisation entre les spécialités permettent de privilégier les pathologies à prendre en charge et de revoir les seuils acceptables de la tension artérielle et des paramètres biologiques.
Du fait de l'état d'inflammation bas grade des PVVIH vieillissants, plusieurs études cliniques ont cherché à évaluer un bénéfice potentiel des molécules anti-inflammatoires, y compris le méthotrexate. À ce jour, aucune n'a montré de bénéfice.
La prise en charge des déterminants de la fragilité est importante et porte sur l'exercice physique, la prévention des chutes et la diététique : l'exercice physique adapté est essentiel, la prévention des chutes peut passer par la réduction ou l'arrêt des psychotropes, des antihypertenseurs, des statines. Une prise en charge par des kinésithérapeutes et des podologues peut être utile. Des modifications de l'organisation du domicile et une aide technique sont parfois nécessaires. Une alimentation appréciée et diversifiée est importante pour prévenir la dénutrition et la sarcopénie. Une telle prise en charge des patients est susceptible de leur faire quitter l'état de fragilité.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] 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.

[2] Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, *et al.* Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis. *HIV Med* 2017;18:256-66.

[3] Escota GV, O'Halloran JA, Powderly WG, *et al.* Understanding mechanisms to promote successful aging in persons living with HIV. *Int J Infect Dis* 2018;66:56-64.

[4] Singh HK, Del Carmen T, Freeman R, *et al.* From one syndrome to many: Incorporating geriatric consultation into HIV care. *Clin Infect Dis* 2017;65:501-6.

[5] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEhIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1787-97.

[6] Kooij KW, Wit FW, Schouten J, *et al*. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS* 2016;30:241-50.

[7] Hawkins KL, Zhang L, Ng DK, *et al.* Abdominal obesity, sarcopenia, and osteoporosis are associated with frailty in men living with and without HIV. *AIDS* 2018;32:1257-66.

[8] Greene M, Covinsky KE, Valcour V, *et al.* Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:161-7.

[9] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153:1194-217.

[10] Lagathu C, Cossarizza A, Béréziat V, Nasi M, Capeau J, Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: Potential mechanisms and biomarkers. *AIDS* 2017;31 Suppl 2:S105-S119.

[11] Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, *et al.* Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2014;210:1248-59.

Troubles neurocognitifs

Emmanuel Bartholomé

Introduction

Les plaintes cognitives sont fréquentes chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). La prévalence des troubles cognitifs chez les PVVIH varie de 5 % à 48 % dans une même population, selon les critères utilisés [1]. En appliquant les mêmes critères sur une population contrôle, cette prévalence varie de 1 % à 36 %, ce qui démontre le manque de sensibilité ou de spécificité des critères diagnostiques. La détection précoce et la prise en charge des troubles cognitifs chez les PVVIH sont pourtant fondamentales du fait même de leurs conséquences sociales, professionnelles mais aussi médicales. En effet, la présence de troubles cognitifs est un facteur important d'échappement au suivi et au traitement.

Depuis l'avènement des antirétroviraux (ARV), les troubles neurovasculaires sont la cause principale de troubles cognitifs chez les PVVIH de plus 50 ans [2]. Les troubles neurovasculaires dans leur ensemble seront discutés au sein des diagnostics différentiels des troubles neurocognitifs.

Détection des troubles cognitifs

La détection précoce des troubles neurocognitifs chez les PVVIH a été l'objet de nombreuses études, qui ont conduit à l'élaboration de plusieurs outils de dépistage ou critères diagnostiques. Cependant, ces outils manquent de sensibilité ou de spécificité [1]. L'écoute attentive des plaintes du patient et de son entourage et l'utilisation d'un interrogatoire dirigé permettront une détection efficace.

Le questionnaire de Simioni [3] (*tableau 1*) permet d'évaluer le niveau de plainte cognitive ; il peut aisément être administré par un auxiliaire paramédical préalablement à la consultation. L'approche anamnestique peut manquer de sensibilité, mais elle a l'avantage de détecter les troubles qui ont un retentissement fonctionnel motivant le patient à les signaler. Certains patients pouvant nier leurs troubles, une attention particulière sera portée à ceux qui ratent régulièrement leurs rendez-vous, ne comprennent pas leur traitement ou ne le prennent pas, ou mal.

En cas de réponse « pathologique » à ces questionnaires ou de plainte avérée et répétée, il est utile de poursuivre l'évaluation à l'aide d'une batterie neuropsychologique brève ou d'une échelle composite telles que la *HIV Dementia Scale,* l'*International HIV Dementia Scale* ou la MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).

Tableau 1 Le questionnaire de Simioni

Posez les questions suivantes au patient. La réponse doit être une des trois modalités suivantes : « Jamais », « Rarement », « Oui, certainement ». Le patient est considéré comme présentant des plaintes cognitives si au moins une des réponses est « Oui, certainement ».

Questions	Jamais	Rarement	Oui, certainement
Souffrez-vous d'oublis fréquents ? (Oubliez-vous des événements importants, même récents, des rendez-vous ?)	☐	☐	☐
Vous sentez-vous plus lent pour raisonner, organiser vos activités, résoudre des problèmes courants ?	☐	☐	☐
Avez-vous des difficultés à vous concentrer (sur une conversation, un film, un livre…) ?	☐	☐	☐

Source : [3].

Diagnostic différentiel

Les causes des troubles cognitifs chez les PVVIH (*tableau 2*) sont les mêmes que celles observées en population générale, auxquelles viennent s'ajouter les affections liées à l'immunodéficience, les co-infections et les atteintes directes du système nerveux central (SNC) par le VIH. Souvent, les PVVIH cumulent plusieurs pathologies qui finissent par réduire significativement leur fonctionnement cognitif. L'objectif est d'identifier les causes traitables.

Affections liées à l'immunodéficience (CD4 < 200/mm^3) et aux co-infections

La présence de signes neurologiques focaux est en faveur d'une toxoplasmose cérébrale, d'un lymphome, d'une encéphalite à cytomégalovirus ou d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), mais ces signes peuvent manquer ou être négligés en cas d'atteinte principalement frontale ou occipitale. L'imagerie cérébrale et la recherche de ces infections par PCR dans le liquide céphalorachidien (LCR) permettront le plus souvent de poser le diagnostic. La présence de céphalées plaide en faveur d'une méningite à cryptocoques, qui sera identifiée par examen direct, culture ou recherche de l'antigène dans le sang et/ou le LCR. Une fois traitées, ces affections peuvent laisser des séquelles qui diminuent les réserves cognitives du patient et favorisent le développement précoce de troubles cognitifs.
La co-infection par l'hépatite C a été associée dans certaines études à une majoration des risques de troubles cognitifs [4]. Un effet toxique direct au niveau cérébral ou indirect *via* une activation macrophagique ont été évoqués. Pour certains auteurs, les altérations cognitives ne sont pas observées en absence d'atteinte hépatique fonctionnelle [5].

Atteintes du système nerveux central liées au VIH

Malgré la barrière hémato-méningée, le VIH pénètre dans le SNC dès les premiers jours de l'infection grâce au trafic cellulaire. Il peut rarement provoquer d'emblée un tableau encéphalitique, mais sera le plus souvent seulement responsable d'une infiltration méningée lymphocytaire T asymptomatique. Dans la mesure où le VIH n'induit pas

d'infection significative des neurones et des cellules de support, l'atteinte cérébrale est due aux phénomènes inflammatoires secondaires à l'infection. L'atteinte encéphalitique semble être associée à une modification du tropisme du VIH des lymphocytes T vers les macrophages, sans qu'on sache si ce tropisme macrophagique est acquis au niveau cérébral. En parallèle, le VIH peut évoluer et se répliquer indépendamment dans le compartiment cérébral et acquérir un génotype différent. La faible pénétration cérébrale des ARV semble favoriser ce phénomène. L'ensemble de ces processus a été revu en détail par González-Scarano *et al.* [6].

Depuis 1997 et l'avènement des ARV, la prévalence des troubles cognitifs sévères chez les PVVIH (démence associée au VIH) a très fortement chuté. Outre l'âge lors de la séroconversion, la durée de l'infection et la sévérité de la période d'immunosuppression (nadir CD4 et atteinte du stade sida) sont corrélées au risque de développer des troubles cognitifs indépendamment du taux de CD4 actuel [7].

Y compris chez les patients dont la charge virale est indétectable depuis plusieurs années, la prévalence des plaintes cognitives reste anormalement élevée à 27 %, même si leur sévérité et leur retentissement fonctionnel sont moindres [3]. Plus d'un quart de ces patients connaîtront une aggravation de leurs troubles [8], dont les causes sont probablement multiples. Il est difficile de savoir si des processus dégénératifs surviennent au sein de lésions induites par le VIH avant l'introduction des ARV ou si des processus lésionnels liés au VIH se poursuivent malgré son apparente suppression.

La toxicité centrale des ARV présentant une meilleure pénétration cérébrale pourrait aussi jouer un rôle. Dans le suivi longitudinal de la cohorte CHARTER [8], la sévérité de la maladie, la durée du traitement par ARV et les comorbidités, en particulier psychiatriques, sont des déterminants de l'évolutivité des troubles cognitifs chez les PVVIH.

Enfin, du fait de la compartimentalisation évoquée plus haut, un « échappement » viral peut être observé au niveau cérébral : le VIH peut rester détectable au niveau du LCR tout en étant contrôlé au niveau sanguin. Bien qu'observée aussi chez des PVVIH sans lien avec une atteinte cognitive, la découverte d'une transcription virale chez des patients présentant des plaintes cognitives d'évolution subaiguë est souvent associée à une leucocytose, à des lésions de leucopathie et à des mutations induisant une résistance au traitement. Lorsque ces différentes anomalies sont présentes, l'adaptation du traitement s'accompagne d'une rapide et significative amélioration des plaintes cognitives [9,10].

Les troubles cognitifs observés lors des leucoencéphalites à VIH reflètent l'atteinte sous-corticale, avec des troubles attentionnels prédominants, des troubles dysexécutifs et un ralentissement de l'idéation. Dans certains cas, une atteinte des noyaux de la base et des connexions frontales peut provoquer des signes moteurs comme un ralentissement des mouvements fins, une poursuite oculaire saccadée, une marche ralentie et saccadée, des réflexes vifs et la désinhibition de signes frontaux. Ces atteintes motrices sont plus rares dans les formes débutantes, mais leur présence est un argument en faveur d'une atteinte centrale lié au VIH, en particulier chez les patients de moins de 50 ans.

Troubles neurovasculaires

Chez les PVVIH de plus de 50 ans, la démence vasculaire est la cause principale de troubles cognitifs. Les troubles observés dans ce cadre sont proches de ceux observés dans la démence liée au VIH, alors que la prédominance de troubles mnésiques et corticaux (apraxie et troubles phasiques principalement) est en faveur d'une atteinte

dégénérative. Le spectre des symptômes des affections neurovasculaires est bien plus large que les troubles cognitifs, mais la démence vasculaire en est la forme la plus insidieuse car de découverte tardive et, à ce stade, habituellement irréversible.
La prévalence des atteintes cardiovasculaires, y compris les accidents vasculaires cérébraux (AVC), est anormalement élevée chez les PVVIH. Dans une large méta-analyse incluant près de 800 000 PVVIH, le risque relatif d'AVC était de 2,56 % [11]. Chez les patients de moins de 50 ans, une charge virale élevée et un taux de CD4 < 200/microL sont des facteurs de risque indépendants [12]. Malgré une prévalence augmentée des facteurs de risque cardiovasculaires (en particulier surcharge pondérale, tabagisme et consommation de cannabis ou de cocaïne) et des dyslipidémies favorisées par certains ARV [13], la séropositivité VIH est donc un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. La physiopathologie de cette augmentation du risque cardiovasculaire est encore mal comprise. Plusieurs pistes sont évoquées dont l'inflammation chronique, une dysfonction endothéliale et des troubles de la coagulation.
Récemment, l'étude française MICROBREAK a mis en évidence une prévalence accrue de maladies des petits vaisseaux dans un échantillon de PVVIH par rapport à un groupe contrôle (51,5 % *vs* 36,4 %). Le principal facteur de risque de la maladie des petits vaisseaux est, avec l'âge, l'hypertension artérielle. Cette maladie constitue un facteur de risque important d'atteinte cognitive dans la population générale.

Démences dégénératives

Ce vocable regroupe un large spectre d'affections dont la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer, suivie de la démence à corps de Lewy et de la démence fronto-temporale. Un bilan cognitif complet permet d'orienter le diagnostic. Un PET-scan cérébral et le dosage de la protéine TAU ou phospho-TAU et du peptide bêta-amyloïde 1-42 dans le LCR sont utiles pour le diagnostic de ces affections, mais le bilan exhaustif des démences dégénératives ne sera pas discuté ici.

Carences nutritionnelles ou dysfonctions endocriniennes

La recherche d'une carence en vitamine B12 ou en acide folique, d'une hypo- ou hyperthyroïdie, d'une insuffisance surrénalienne ou d'un hypogonadisme chez l'homme s'impose dans le bilan des troubles cognitifs chez les PVVIH.

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont associés à des troubles attentionnels importants. Rarement primaires, ils sont le plus souvent secondaires à des troubles anxieux ou dépressifs, à une mauvaise hygiène du sommeil, à des apnées du sommeil ou à des mouvements périodiques du sommeil. Ces derniers sont favorisés par une carence en fer ou une polyneuropathie sous-jacente.
L'interrogatoire du partenaire est souvent éclairant, mais une polysomnographie sera souvent nécessaire pour établir les différentes composantes des troubles et guider le traitement.

Tableau 2 Diagnostics différentiels des troubles cognitifs chez les PVVIH

Catégories	Affections les plus fréquentes chez les PVVIH
Affections liées à l'immunodéficience et co-infections	Toxoplasmose cérébrale Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Méningite à cryptocoques Encéphalite à CMV Neuro-syphilis Lymphome à EBV Co-infection par le VHC
Atteinte centrale du VIH	Leucoencéphalite à VIH Démence associée au VIH
Troubles neurovasculaires	Démences vasculaires
Démences dégénératives	Maladie d'Alzheimer Démence à corps de Lewy Démence fronto-temporale Autres affections dégénératives
Déficits nutritionnels et troubles endocriniens	Carence en vitamine B12 Dysfonction thyroïdienne Insuffisance surrénalienne Hypogonadisme chez l'homme
Troubles du sommeil	Syndrome des apnées du sommeil Mouvements périodiques du sommeil
Troubles psychiatriques	Dépression Anxiété Psychose
Atteinte toxique	Usage de drogues ou de médications psychotropes Éthylisme Effets secondaires des antirétroviraux

Troubles psychiatriques

Les troubles anxieux et dépressifs ainsi que les psychoses sont associés à des troubles attentionnels et dysexécutifs, en particulier lors de la présence de phénomènes distractifs. Les traitements psychotropes aggravent aussi les troubles cognitifs et il faudra trouver un difficile équilibre entre le contrôle des troubles psychiatriques et les effets néfastes des psychotropes sur la cognition. Cela nécessite une collaboration étroite entre les intervenants afin de privilégier les approches non médicamenteuses. Le diagnostic et la prise en charge de ces troubles font l'objet du chapitre « Aspects psychiatriques et prise en charge ».

Atteintes toxiques

La consommation chronique, même très modérée, d'alcool ou de drogues psychotropes révèle ou aggrave les troubles cognitifs chez les patients dont les réserves cognitives sont entamées. La réversibilité des effets de ces toxiques n'est pas assurée. Paradoxalement, certains patients ont davantage de plaintes cognitives après sevrage, car ils sont alors plus conscients de leurs déficits et aussi plus anxieux.
Les effets néfastes des médicaments psychotropes ont été présentés ci-dessus.
La toxicité cérébrale des ARV, en particulier ceux présentant une bonne pénétration cérébrale, reste débattue. Cette éventualité ne sera envisagée qu'après exclusion des autres causes, ou si une séquence temporelle claire entre l'administration du traitement et l'apparition/aggravation des troubles cognitifs a pu être mise en évidence. À l'inverse, une modification vers un traitement à plus faible pénétration cérébrale ou un manque de compliance thérapeutique peuvent favoriser un échappement viral au niveau cérébral.
Les ARV peuvent aussi favoriser indirectement les troubles cognitifs, par exemple en altérant la qualité du sommeil.

Bilan diagnostique (*tableau 3*)

Anamnèse et hétéroanamnèse

Dès les premières plaintes cognitives, il est important d'en préciser la nature, la fréquence, la durée et la temporalité, en particulier par rapport à des changements d'ARV, à l'aide d'exemples détaillés. Les antécédents, comorbidités et traitements, en particulier psychiatriques, seront relevés.
L'hétéroanamnèse, y compris celle de l'équipe paramédicale, sera utile pour évaluer les retentissements fonctionnels réels des troubles cognitifs évoqués.
La recherche de facteurs anxiogènes, fréquents chez les PVVIH, peut s'avérer plus délicate ; l'utilité d'une prise en charge psychologique sera ici primordiale.
Les troubles du sommeil seront suspectés en cas de somnolence diurne, de sommeil non réparateur, de ronflements et/ou de mouvements ou transpirations nocturnes.
Il est difficile de définir un seuil à partir duquel les troubles cognitifs doivent être investigués. Étant donné leur important impact social, professionnel et thérapeutique, toute plainte cognitive se doit d'être investiguée.

Examen physique

Des troubles de la conscience ou une aggravation rapide des troubles cognitifs poseront l'indication d'une prise en charge rapide avec imagerie cérébrale et ponction lombaire.
Le poids, la taille et le périmètre abdominal permettront d'évaluer les risques tant neurovasculaires que du syndrome d'apnées du sommeil.
L'examen neurologique aura pour objectif de détecter des signes focaux en faveur tant d'une origine infectieuse ou tumorale que d'un AVC.
La présence d'un ralentissement des tâches fines ou de la marche, ainsi que la présence de signes frontaux (réflexe palmo-mentonnier, réflexe glabellaire persistant, grasping) sont en faveur d'une leucoencéphalite à VIH, surtout avant 50 ans ou, plus rarement, d'une affection dégénérative.

Tableau 3 Le bilan diagnostique

Anamnèse	Nature, fréquence, retentissements fonctionnels des troubles cognitifs Temporalité par rapport à une modification du traitement Facteurs anxiogènes privés, sociétaux et professionnels Qualité du sommeil, ronflements, mouvements anormaux
Examen physique	Troubles de la conscience, imprégnation toxique Signes neurologiques focaux Signes frontaux Ralentissement moteur, troubles de la marche
Bilan cognitif	Évaluation chiffrée, en comparaison à des contrôles, des fonctions mnésiques, attentionnelles, exécutives (planification, flexibilité et inhibition), verbales, visuo-spatiales, et des praxies
Bilan sanguin	Hémogramme, ionogramme, tests hépatiques, syndrome inflammatoire Fer, ferritine, vitamine B12, acide folique, TSH, testostérone Sérologies : syphilis, hépatite C, toxoplasmose Recherche de l'antigène cryptococcique * Charge virale VIH, taux de lymphocytes CD4
Imagerie cérébrale	CT scan cérébral sans et avec injection de produit de contraste * IRM cérébrale (T1 +/- gadolinium, T2, FLAIR, diffusion b1000, mesure de l'atrophie hippocampique) PET scan cérébral si une démence dégénérative est suspectée
Analyse du LCR	Examen direct Numération des leucocytes et érythrocytes, formule leucocytaire Protéinorachie, glycorachie Sérologie et index syphilis PCR virus JC, EBV, CMV Charge virale VIH et éventuel génotype Antigène cryptococcique *

** Si tableau aigu ou subaigu et CD4 < 200/microL.*

Bilan cognitif

Dans les tableaux plus chroniques, une évaluation neuropsychologique exhaustive et quantifiée, comparée à des contrôles, permettra de préciser la nature des troubles. La présence de troubles corticaux est en faveur d'une affection dégénérative, alors que les troubles attentionnels purs pointeront le plus souvent vers une origine anxio-dépressive. Les troubles frontaux sont plutôt en faveur d'une leucoencéphalite à VIH. Les troubles attentionnels peuvent parfois être si sévères qu'ils perturberont les résultats dans plusieurs domaines et rendront difficile le diagnostic différentiel. De plus, des résultats certes normaux mais dans la tranche inférieure de la normale chez des patients connus pour leur haut fonctionnement intellectuel, laisseront cependant suspecter des troubles cognitifs débutants. Il est finalement rare que le bilan cognitif permette d'exclure une cause organique et d'interrompre les investigations.

Imagerie cérébrale

Le choix de l'imagerie dépendra de l'urgence et de l'accessibilité des examens.
En présence de troubles de la conscience ou d'une aggravation rapide des troubles cognitifs, un CT scanner cérébral sans et avec injection de produit de contraste permettra de détecter rapidement une éventuelle toxoplasmose ou un lymphome cérébral et donnera une première indication sur une éventuelle leucopathie sous-jacente ou des accidents vasculaires séquellaires.
L'IRM cérébrale sera nécessaire pour mettre en évidence des lésions focales ou disséminées de LEMP ou des lésions de la substance blanche évocatrices d'encéphalite à VIH (plus diffuses, moins bien délimitées, plus symétriques que dans la LEMP). Les encéphalites à CMV se manifestent parfois par une inflammation péri-ventriculaire ou méningée ou des lésions micro- ou macro-nodulaires, mais peuvent aussi ne pas être visibles à l'IRM cérébrale. L'atrophie est le plus souvent appréciée de manière subjective et peu reproductible. La présence d'une atrophie à prédominance hippocampique est en faveur d'une affection dégénérative.
Le PET-scan trouvera son utilité dans le diagnostic différentiel des syndromes démentiels dégénératifs.

Bilan sanguin et analyse du LCR

Les analyses sanguines et du LCR sont détaillées dans le *tableau 3*. Une imagerie cérébrale sera réalisée avant la ponction lombaire.

Prise en charge des troubles cognitifs

La prise en charge des différentes affections pouvant causer des troubles cognitifs chez les PVVIH n'est pas le sujet de ce chapitre, mais elle est bien entendu primordiale.
Le traitement des affections psychiatriques ou des troubles du sommeil peut nettement améliorer les troubles cognitifs et la qualité de vie des PVVIH. Les approches non-médicamenteuses seront privilégiées, comme déjà mentionné.
Si un échappement du VIH est détecté au niveau cérébral, l'utilisation d'ARV à meilleure pénétration cérébrale est indiquée et s'accompagne d'une rapide et impressionnante amélioration des troubles cognitifs, en particulier si ceux-ci sont récents [9,10].
Dans de nombreux cas, les troubles cognitifs résultent de l'accumulation de processus lésionnels irréversibles. L'objectif est alors d'arrêter ou de ralentir les affections encore actives en réduisant les facteurs de risque cardiovasculaires, en optimisant l'utilisation des médicaments psychotropes, en arrêtant la consommation d'alcool ou de drogues.
Une approche préventive est importante. Elle visera, outre le contrôle optimal et précoce du VIH, à réduire les facteurs de risque cardiovasculaires. Le monitoring de l'épaisseur de l'intima au niveau carotidien par échographie doppler est intéressant, car ce paramètre intègre les différents facteurs de risque, y compris ceux directement liés au VIH, en particulier chez les PVVIH les plus jeunes [14].
Une perte de poids et une activité physique régulière sont indiquées, ainsi que l'amélioration des contacts sociaux et intellectuels.
La mise en place de « béquilles » cognitives (agenda, systèmes de rappel, procédures, listes) encadrée par un neuropsychologue a démontré son efficacité.
La résistance des patients vis-à-vis de ces techniques tranche avec l'inquiétude générée par les troubles cognitifs. Une prise en charge optimale requiert une équipe

multidisciplinaire composée de médecins, infirmiers, psychologues, neuropsychologues, assistants sociaux, diététiciens, kinésithérapeutes, ergothérapeutes au sein d'une unité thérapeutique intégrée.

On retiendra

- Les troubles neurocognitifs sont fréquents chez les PVVIH, d'autant plus que l'immunosuppression liée au VIH a été longue et profonde.
- Leur détection est importante du fait des lourds retentissements potentiels de ces troubles au niveau social, professionnel et médical.
- Les origines de ces troubles neurocognitifs sont généralement multiples. Les troubles neuro-vasculaires en sont la principale cause après 50 ans (*tableau 2*).
- Le diagnostic précis repose sur l'anamnèse, l'examen neurologique, l'évaluation cognitive détaillée, l'imagerie cérébrale et l'analyse sanguine et du LCR (*tableau 3*).
- La prise en charge est idéalement préventive avec un traitement précoce et efficace du VIH. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires est d'autant plus important que le VIH majore ces risques de façon indépendante.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Su T, Schouten J, Geurtsen GJ, *et al*. AGEhIV Cohort Study Group. Multivariate normative comparison, a novel method for more reliably detecting cognitive impairment in HIV infection. *AIDS* 2015;29(5):547-57.

[2] Becker JT, Kingsley L, Mullen J, *et al*. Multicenter AIDS Cohort Study. Vascular risk factors, HIV serostatus, and cognitive dysfunction in gay and bisexual men. *Neurology* 2009;73(16):1292-9.

[3] Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al*. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24(9):1243-50.

[4] Sun B, Abadjian L, Rempel H, *et al*. Differential cognitive impairment in HCV coinfected men with controlled HIV compared to HCV monoinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(2):190-6.

[5] Clifford DB, Vaida F, Kao YT, *et al*. CHARTER Group. Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. *Neurology* 2015;84(3):241-50.

[6] González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005;5(1):69-81.

[7] Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, *et al*. CASCADE Collaboration. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008;63(2):213-21.

[8] Heaton RK, Franklin DR Jr, Deutsch R, *et al*. CHARTER Group. Neurocognitive change in the era of HIV combination antiretroviral therapy: The longitudinal CHARTER study. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):473-80.

[9] Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, *et al*. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 2012;26(14):1765-74.

[10] Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, *et al*. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):773-8.

[11] Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, *et al*. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. *Circulation* 2018;138(11):1100-12.

[12] D'Ascenzo F, Quadri G, Cerrato E, *et al*. A meta-analysis investigating incidence and features of stroke in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(12):839-43.

[13] Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR, *et al*. Ten-year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):1074-81.

[14] Hanna DB, Guo M, Bůžková P, *et al*. HIV infection and carotid artery intima-media thickness: Pooled analyses across 5 cohorts of the NHLBI HIV-CVD Collaborative. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):249-56.

Aspects psychiatriques et prise en charge

Françoise Linard, Thierry Jacquemin

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévalence des troubles mentaux (anxiété, troubles de l'humeur, addictions) varierait selon les pays de 18,1 à 36,1 %, durant la vie entière, et de 9,8 à 19,1 % durant les 12 mois dans l'année qui précède une enquête [1]. Le coût humain est important : un tiers du total des années vécues avec une incapacité est lié aux troubles mentaux. La dépression est la première cause de handicap décrite. Elle se situe au 4e rang mondial des maladies en termes de morbidité et il est prévu qu'elle soit au 2e rang en 2020. Les problèmes de santé mentale sont fréquemment associés à une partie de la vie des migrants, surtout les primo-arrivants. L'OMS en évoque comme déterminants le changement rapide d'environnement social, les conditions de travail éprouvantes, la discrimination, l'exclusion sociale, une hygiène de vie insuffisante, les violences subies, la mauvaise santé physique et les violations des droits de l'homme.

Les troubles mentaux dans l'infection par le VIH

L'évolution des traitements antirétroviraux (ARV), l'amélioration de l'état clinique et de l'espérance de vie des patients font parfois penser que l'infection par le VIH est devenue une « maladie comme les autres ». Mais la fréquence de la dépression, des troubles anxieux et des pathologies liées au suicide chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) n'a pas globalement diminué. Et de nouveaux phénomènes, liés aux problèmes psychiques, émergent. Citons la persistance de conduites à risque, malgré la diversité des méthodes de prévention, et l'usage des produits psychoactifs [2]. En France, les troubles psychiatriques constituent la 3e cause d'hospitalisation au cours de l'infection par le VIH.

Dans une cohorte suédoise, les auteurs soulignent que « *les troubles psychiatriques et d'addiction doivent être pris en charge car ils constituent une menace qui vient empêcher l'éradication de l'infection à travers les prises de risque et les problèmes d'observance* ». Ainsi, chez les hommes séropositifs pour le VIH, la dépendance à la drogue était 7,5 fois plus élevée et les troubles psychotiques 6,3 plus élevés que dans la population générale [3]. La sémiologie psychiatrique est classique, qu'il s'agisse des signes de dépression, d'anxiété, de désir suicidaire. Leurs conséquences en sont multiples : repli sur soi, isolement, disparition de l'envie de se soigner, en ne prenant plus ses traitements par exemple. Cela peut affecter le maintien dans les circuits de soin.

Aspects psychodynamiques

En 2019, en France, la population des PVVIH est très hétérogène, que ce soit en termes d'âge, de durée de l'infection, etc. Certains découvrent aujourd'hui leur séropositivité

sur un mode traumatique, lors d'un bilan pratiqué au début d'une grossesse ou au décours d'un parcours migratoire difficile. D'autres sont informés de leur atteinte à un stade tardif, à cause d'une infection opportuniste ou d'une altération de leur état de santé. Et certains HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) l'apprennent après un test de routine, alors qu'ils pensent ne pas avoir pris « beaucoup » de risques.

Lorsque le patient est bien informé et correctement pris en charge, l'amélioration des traitements, la reconstitution immunitaire et le retour à une charge virale indétectable permettent rapidement un suivi allégé. Les liens avec l'hôpital (toujours perçu comme le lieu de la maladie grave) se distendent et les médecins de ville prennent le relais, ce qui contribue à banaliser l'atteinte. La prise d'un traitement quotidien vient rappeler la présence du VIH, mais cette contrainte existe aussi dans d'autres maladies chroniques. Pour certains, cependant, tous ces éléments positifs ne font pas sens. Le signifiant « sida » vient recouvrir leur vie de son ancien poids mortifère. L'idée qu'en arrêtant le traitement la mort serait rapide reste communément répandue et contribue au maintien d'une maladie perçue comme « dangereuse ». De fait, l'annonce de la séropositivité à certains migrants convoque chez eux ces représentations de la maladie telle qu'elle est vécue dans leur pays. Les phénomènes de stigmatisation et de discrimination restent très présents, et l'ignorance concernant le VIH croît d'année en année, surtout chez les jeunes. En 2019 en France, la peur du VIH/sida et les discriminations persistent : « *79 % des sondés affirment toujours avoir peur du virus du sida et 28 % pensent que le VIH peut être transmis en ayant des rapports sexuels protégés avec une personne séropositive* [4] » . *De facto*, les conséquences de l'atteinte sur la vie privée sont importantes : comment le dire au partenaire, à l'entourage, à la famille ? Lors de la découverte, quel est le statut sérologique du partenaire, des enfants ? [5] Aujourd'hui, de nombreux PVVIH ne divulguent leur infection qu'à très peu de personnes, par crainte aussi bien de la stigmatisation que de la compassion ; en conséquence, l'infection devient de plus en plus invisible et anonyme [6]. La recherche d'un partenaire est pour certain(e)s un « parcours du combattant » qui peut entraîner un arrêt de la vie amoureuse et sexuelle. Les difficultés sont souvent aussi sociales et les conditions de vie, en particulier des patients immigrés, rendent la construction d'une famille malaisée. L'importance de la crise économique fragilise encore davantage les personnes en difficultés d'insertion. Pour la plupart des migrants, le retour au pays d'origine devient impossible, tant les systèmes de soins locaux sont, la plupart du temps, défaillants. Les liens familiaux sont altérés par l'éloignement, les familles sont souvent décomposées/recomposées. Aujourd'hui, les représentations sociales sont très paradoxales : il existe d'un côté un discours rassurant de « ville » ou de « pays » « sans sida », alors que pendant encore des dizaines d'années, les personnes atteintes vont devoir vivre avec le VIH. Ce discours accentue la rupture Nord /Sud, où l'on parle à présent de la 4e épidémie [7].

Dépression

Dans la population générale, la prévalence des troubles dépressifs est élevée. Leur dépistage est négligé, la sensibilisation et la formation des personnels soignants est souvent insuffisante. L'absence de spécificité des signes cliniques (anorexie, asthénie, troubles du sommeil, disparition de la libido…) rend le diagnostic malaisé. Au cours de l'infection par le VIH, ces signes peuvent parfois avoir une étiologie somatique (encéphalopathie) ou être liés aux effets indésirables des traitements ARV (inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse – INNTI, ou inhibiteurs de l'intégrase – INI).

La dépression est une maladie mentale commune caractérisée par une tristesse persistante et une perte d'intérêt pour des activités que l'on apprécie habituellement, et ce durant 14 jours ou plus, une perte d'énergie et d'appétit, un sommeil perturbé, de l'anxiété, une baisse de concentration et éventuellement de l'agitation. Le patient peut ressentir des sentiments d'inutilité, de culpabilité ou de désespoir, et avoir des pensées d'automutilation ou des idées suicidaires.
Dans la population générale, la dépression reste l'une des maladies psychiques les plus fréquentes. Ses dénominations variées (épisode dépressif caractérisé, modéré, sévère, trouble dépressif majeur), imposent un repérage sémiologique rigoureux [8]. Près d'un Français sur 5 (19 % des Français de 15 à 75 ans, soit près de 8 millions de personnes) ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie.
Il est établi depuis le début de l'épidémie que les sujets séropositifs souffrent davantage de dépression que la population générale, à tous les stades de l'infection, même précoce. Il s'agit de la complication neuropsychiatrique la plus fréquente, qui peut aggraver l'état de santé, altérer la qualité de vie et l'observance des traitements. Lors de l'introduction des multithérapies ARV en 1996, il semblait possible que l'amélioration des thérapeutiques permette une diminution de la symptomatologie dépressive. Cette question est aujourd'hui débattue, devant l'importance des cofacteurs et des problèmes socio-économiques en particulier. Les études de cohorte montrent une amélioration de l'état psychique (toutes symptomatologies confondues) chez la moitié des patients depuis la mise en place des traitements par multithérapie ARV. Chez les PVVIH, la prévalence d'un état dépressif varie, suivant les études, de 42 % à 21 %. Dans une étude récente reprenant les données d'une vingtaine de publications, la prévalence est estimée à 42 % en moyenne et on estime qu'elle est 2 fois supérieure à celle retrouvée dans la population générale [9]. En France, les résultats de l'enquête VESPA 2 rapportent une prévalence de l'épisode dépressif majeur (EDM) de 28,1 % chez les PVVIH, allant de 10,9 à 55,7 % [10]. Certains auteurs mettent en relief le taux élevé de dépression dans des populations spécifiques. Une étude montre, qu'en dehors même de la séropositivité, les jeunes HSH (16-25 ans) sont les plus susceptibles de présenter un état dépressif et d'avoir des comportements sexuels à risque. Une équipe italienne diagnostique une dépression majeure chez 36,2 % des toxicomanes injecteurs séropositifs examinés, tout en rappelant que ce syndrome est présent chez 15,7 % des séronégatifs lors de la même étude.
La pauvreté, l'absence de domicile jouent aussi un rôle important. Parmi 239 hommes séropositifs sans-abri à San Francisco, 134 (56 %) présentent un état dépressif. Un travail concernant 152 études portant sur 139 757 personnes séropositives souligne que le manque de logement stable, sécurisant et adapté constitue un obstacle à la prise en charge du VIH et des troubles psychiques [11]. Les effets de la dépression sur l'activité sexuelle des PVVIH ont été décrits comme pouvant prendre deux formes : un accroissement de la libido accompagné d'une désinhibition des conduites sexuelles, ou une abstinence initiale suivie d'un réengagement dans une sexualité comportant éventuellement des prises de risque [12]. Une étude camerounaise rapporte qu'un patient sur 5 suivis dans un hôpital de jour de Bamenda présente des critères de dépression majeure et que 7 % ont déjà souffert d'une dépression majeure l'année précédente. Mais seuls 33 % des patients ont parlé de dépression avec leurs soignants et seulement 12 % ont bénéficié d'un traitement efficace. Les auteurs soulignent par ailleurs que cette prévalence est aussi haute que celles de la tuberculose et de l'hépatite B et que sa prise en charge doit être incluse dans les guides de l'OMS [13].

Troubles anxieux

Leur intensité va de l'anxiété diffuse à l'attaque de panique. Les troubles anxieux graves regroupent six entités cliniques : le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et l'état de stress post-traumatique (ESPT). En population générale, la prévalence du TAG est de 5,1 %, et il est 2 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes. Être âgé de plus de 24 ans, séparé, veuf, divorcé, sans emploi sont des facteurs significativement associés au TAG. Ce trouble était associé dans 90,4 % des cas avec d'autres troubles psychiatriques. La majorité des patients rapportent un impact important sur leur vie, en particulier dans le domaine professionnel et la consommation de médicaments. La sémiologie comprend des troubles somatoformes (sécheresse de la bouche, sensations de tension interne, de « souffle coupé », impression d'étouffement, paresthésies, éruptions dermatologiques), mais également des symptômes allant de difficultés de concentration à l'idée de mort imminente. Certains symptômes évoquent des pathologies cardiaques (douleur ou gêne thoracique), gastriques (diarrhées, vomissements, nausées ou gênes abdominales), neurologiques (sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide, tremblements, impression d'évanouissement) ou encore psychiatriques (déréalisation ou dépersonnalisation).
Les troubles anxieux peuvent être présents avant le test de dépistage du VIH. Dans une étude sud-africaine portant sur 485 personnes, un tiers souffrait d'anxiété ou de troubles dépressifs avant même le test [14].
D'après une étude réalisée à Londres, l'amélioration de l'état clinique des PVVIH dans les pays développés s'accompagne d'une diminution des états anxieux [2]. Mais dans une cohorte suédoise, le trouble anxieux était 1,2 fois plus fréquent chez les hommes séropositifs et 2,2 fois plus fréquent chez les femmes que dans la population générale [3]. Au cours de la prise en charge du VIH dans le service de pneumologie de Cocody à Abidjan (Côte d'Ivoire), l'anxiété est retrouvée dans 31,5 % des cas et la dépression dans 9,7 % des cas. Ces troubles sont particulièrement présents chez les patients sans enfants, dépistés au stade avancé de la maladie ou en échec thérapeutique [15].

Suicide

Le choc de l'annonce de la séropositivité et le poids de l'atteinte chronique entraînent chez certains patients le désir de mourir. Passer à l'acte et se tuer leur apparaît alors comme une solution, une délivrance. Le dépistage des pensées de mort, des idées suicidaires, d'antécédents de tentatives de suicide, est donc un enjeu majeur, même si ce sujet reste souvent difficile à aborder pour les patients mais aussi pour les soignants. En 2012, on estimait à 802 000 le nombre de suicides dans le monde et 75,5 % de ces suicides ont eu lieu dans des pays à faible revenu ou à revenus intermédiaires. Comme le précise l'OMS, une personne se suicide toutes les 40 secondes et une autre essaye de se tuer toutes les 3 secondes [16]. La France est l'un des pays européens avec le plus fort taux de mortalité par suicide. Chaque année, plus de 10 400 personnes décèdent par suicide, soit environ 16 personnes pour 100 000. Une étude récente menée dans la communauté LGB (*Lesbian, Gay, Bisexual*) rapporte que 20 % des personnes appartenant à une de ces minorités sexuelles ont essayé de se suicider au cours de leur vie [17]. Une analyse de la littérature portant sur 66 études sur le sujet, donne les résultats suivants : 14,4 % des PPVIH exprimaient un désir de mort, 20 % s'étaient délibérément « fait du mal », 26,5 % rapportaient des idées suicidaires, 19,7 % se sentaient

généralement « suicidaires » dont 11,7 % des patients au stade sida [18]. Cette question est étudiée depuis quelques années en Afrique, bien que le suicide y soit souvent caché, voire condamné et donc difficile à étudier : 9 à 12 % des 120 patients botswanais séropositifs interrogés dans une étude de 2009 avaient des idées suicidaires. En Afrique du Sud, les facteurs de stress co-morbides les plus répandus étaient le manque de soutien social, la peur de la divulgation/stigmatisation et les pressions socio-économiques. L'existence des troubles cognitifs dans le passage à l'acte suicidaire est signalée dans cette étude, comme c'est souvent le cas. Le taux de prévalence des tentatives de suicide est de 67,2 pour 100 000, avec un risque accru de tentatives de 13,3 % à 18,9 % [19].

Effets indésirables neuropsychiatriques des antirétroviraux (*tableau 1*)

D'une manière générale, ces effets indésirables sont rares. En pratique clinique, seul l'éfavirenz est susceptible d'entraîner directement des troubles psychiatriques, ainsi que dans une moindre mesure le dolutégravir et le raltégravir. On ne dispose pas d'un recul suffisant sur le bictégravir pour se prononcer.

Tableau 1 Interactions antirétroviraux/psychotropes pour modifications des prescriptions de psychotropes

Psychotropes	Antirétroviraux	
	Prescription nécessitant un ajustement des doses	Prescription contre-indiquée
Antidépresseurs		
Amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®)	ATV, LPV, TPV	SQV
Citalopram (Seropram®)	ATV, LPV, TPV	SQV
Clomipramine (Anafranil®)	Inhibiteurs de la protéase, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	SQV
Duloxétine (Cymbalta®)		
Escitalopram (Seroplex®)	ATV, LPV, TPV	SQV
Fluoxétine (Prozac®)	RTV, TPV	
Miansérine (Athymil®)		
Milnacipram (Ixel®)		
Mirtazapine (Norset®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Paroxétine (Deroxat®)	Inhibiteurs de la protéase	
Sertraline (Zoloft®)	FPV, IDV, LPV, RTV, SQV, TPV	
Venlafaxine (Effexor®)	TPV	
Vortioxétine (Brintellix®)		

Tableau 1 (Suite)

Psychotropes	Antirétroviraux	
	Prescription nécessitant un ajustement des doses	Prescription contre-indiquée
Régulateurs de l'humeur		
Carbamazépine (Tégrétol®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, NVP, DTG, MVC, RAL	ATV, DRV, DOR, ETR, RPV, F/TAF, BIC/F/TAF, DTG/RVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF
Divalproate (Dépakote®)	FPV, IDV, LPV, RTV, SQV, TPV, RPV+DTG, AZT, inhibiteurs de l'intégrase	
Lithium (Téralithe®)	DOR+3TC/TDF, ddI, F/TDF, d4T, TDF, E/C/F/TDF	SQV
Anxiolytiques		
Alprazolam (Xanax®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	IDV
Bromazépam (Lexomil®)	TPV	
Clorazépate (Tranxène®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP	IDV
Diazépam (Valium®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	IDV
Lorazepam (Témesta®)		
Oxazépam (Séresta®)		
Prazépam (Lysanxia®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Hypnotiques		
Loprazolam (Havlane®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Lormétazépam (Noctamide®)		
Nitrazépam (Mogadon®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Estazolam (Nuctalon®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	IDV
Zolpidem (Stilnox®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Zopiclone (Imovane®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	

Tableau 1 (Suite)

Psychotropes	Antirétroviraux	
	Prescription nécessitant un ajustement des doses	Prescription contre-indiquée
Neuroleptiques		
Amisulpride (Solian)		
Aripiprazole (Abilify®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Chlorpromazine (Largactil®)	ATV, LPV	SQV
Clozapine (Léponex®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, AZT	SQV
Cyamémazine (Tercian)	ATV, LPV, TPV	SQV
Halopéridol (Haldol®)	ATV, LPV	SQV
Levopromazine (Nozinan)	ATV, LPV, TPV	SQV
Loxapine (Loxapac)		SQV
Pimozide (Orap®)	ETR, NVP	Inhibiteurs de la protéase, EFV, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF
Olanzapine (Zyprexa®)	FPV, IDV, LPV, RTV, SQV, TPV, EFV	
Rispéridone (Risperdal®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	
Zuclopenthixol (Clopixol®)	Inhibiteurs de la protéase, EFV, ETR, NVP, SDV, E/C/F/TAF, E/C/F/TDF	SQV

3TC : lamivudine ; ddI : didanosine ; d4T ; stavudine : E/C/F/TAF : elvitégravir/ cobicistat/emtricitabine/ ténofovir alafénamide ; E/C/F/TDF : elvitégravir/ cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate ; ATV : atazanavir ; AZT : zidovudine ; BIC : bictégravir ; DOR : doravirine ; DRV : darunavir ; DTG : dolutégravir ; EFV : éfavirenz ; ETR : étravirine ; FPV : fosamprénavir ; IDV : indinavir ; LPV : lopinavir ; MVC : maraviroc ; NVP : névirapine ; RAL : raltégravir ; RPV : rilpivirine ; RTV : ritonavir ; SQV : saquinavir ; TPV : tipranavir.

Les INNTI

L'éfavirenz fait figure d'exception puisqu'il peut provoquer de manière fréquente (prévalence de 40 à 70 % selon les études) des troubles du système nerveux central extrêmement polymorphes [20]. Les troubles du sommeil (insomnie, modification des rêves ou cauchemars), la somnolence diurne, les troubles de la concentration, les manifestations anxieuses sont d'apparition précoce et le plus souvent transitoires. On observe plus rarement des troubles sévères, d'apparition plus tardive : dépression essentiellement, mais parfois idées suicidaires avec ou sans passage à l'acte, agressivité, hallucinations, épisode maniaque ou psychotique aigu. Des antécédents psychiatriques pourraient constituer un facteur de risque. Ces troubles nécessitent une prise en charge psychiatrique s'ils sont sévères, invalidants ou s'ils ne régressent pas spontanément. L'incidence importante de ces troubles nécessite une information précise du patient mais elle compromet rarement l'observance du traitement. Ces troubles observés même après des années d'utilisation

ont contribué à éviter l'usage de l'éfavirenz. Son utilisation très large dans les pays du Sud appelle à une grande vigilance de la part des thérapeutes. Toute émergence d'un trouble psychiatrique doit faire évoquer la responsabilité de cette molécule. La disparition des troubles en quelques semaines confirmera l'effet secondaire.
La rilpivirine aurait des effets indésirables semblables à ceux de l'éfavirenz, mais de bien moindre fréquence.

Les inhibiteurs nucléos/tidiques de la transcriptase inverse

Leurs effets indésirables sont très rares : insomnie (stavudine, lamivudine, emtricitabine), dépression (lamivudine, abacavir), irritabilité (emtricitabine). Le ténofovir disoproxil et le ténofovir alafénamide n'ont pas d'effets indésirables psychiatriques rapportés.

Les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la CCR5

Ils sont dans l'ensemble bien tolérés sur le plan psychiatrique.

Les inhibiteurs de l'intégrase

Le raltégravir peut être à l'origine de dépressions dans 2,5 % des cas et d'insomnies rares. Le dolutégravir peut provoquer (par ordre de fréquence d'apparition) une insomnie (3 à 8 %), des troubles du sommeil de type cauchemars, une anxiété, voire une dépression et des idées suicidaires. Le risque de dépression s'observe surtout chez les patients présentant des antécédents dépressifs. La fréquence de ces troubles est plus importante qu'avec le raltégravir, mais elle reste inférieure à celle de l'éfavirenz. Ces effets indésirables peuvent causer l'arrêt du traitement dans moins de 5 % des cas selon la plupart des études. L'elvitégravir et le bictégravir peuvent provoquer de rares insomnies ou des troubles du sommeil, comme cela a été rapporté dans des études cliniques [21].

Prise en charge

La prise en charge doit être pluridimensionnelle, associant chimiothérapie et psychothérapie. L'accès aux soins reste inégal car, dans de nombreux pays, il n'y a que très peu ou pas d'aide pour les personnes ayant des troubles de santé mentale. Même dans les pays à revenu élevé, près de 50 % des personnes ayant une dépression ne sont pas traitées, en particulier les plus démunis et les étrangers en situation précaire.
Le choix du traitement chimiothérapique sera guidé par l'intensité des symptômes, l'état physique du patient, l'efficacité ou l'échec de traitements antérieurs, les effets secondaires des molécules. Ainsi, les tricycliques, qui demeurent une référence, présentent des effets cholinergiques et une toxicité cardiaque ; les antidépresseurs de nouvelle génération, comme les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), sont d'un maniement plus facile. Interviennent dans le choix la forme galénique de la molécule (formes injectables, comprimés ou formes buvables), son coût journalier et les habitudes personnelles du prescripteur.
Mais la principale difficulté réside dans les interactions nombreuses des psychotropes avec les traitements ARV, particulièrement avec le ritonavir ou le cobicistat et, dans une moindre mesure, avec les autres inhibiteurs de la protéase. En effet, les antiprotéases et les INNTI sont métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) ce qui provoque des effets enzymatiques inhibiteurs ou inducteurs et donc une modification des concentrations plasmatiques des molécules prescrites, psychotropes et ARV.

Les inhibiteurs de protéase sont tous des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et éventuellement du CYP2D6. Leur substrat majeur est le CYP3A4, mais aussi le CYP2D6 pour le ritonavir. Les INNTI sont des inducteurs du CYP3A4 et leur substrat majeur est le CYP3A4. Le cobicistat, utilisé comme booster de l'elvitégravir et du darunavir, est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et son substrat est le CYP3A4.

Antidépresseurs et thymorégulateurs

Il est préconisé d'initier le traitement antidépresseur à faible dose, soit la moitié de la dose de départ recommandée pour la population générale, puis d'augmenter par paliers la posologie pour maintenir une bonne tolérance du médicament.
On préférera la prescription d'un ISRS en première intention en raison d'une meilleure tolérance. Le citalopram et l'escitalopram interagissent peu ou pas avec les traitements ARV en raison de leur faible interaction avec les isoenzymes du cytochrome P450, mais un surdosage de ces molécules peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc, lequel peut être responsable de torsades de pointe, de tachycardie ventriculaire et de mort subite. Leur utilisation conjointe avec des ARV pouvant inhiber le CYP2C19 ou la rilpivirine est donc contre-indiquée.
La sertraline interagit également peu avec le cytochrome P450. Toutefois, il est recommandé de doubler les doses de sertraline en cas d'utilisation conjointe avec le darunavir. La fluoxétine est d'un usage très délicat lors de la prescription conjointe d'antiprotéases. L'efficacité de la paroxétine est diminuée par les antiprotéases, plus particulièrement le darunavir. Les IRSNa représentent une alternative intéressante en raison de la faible interaction sur le cytochrome P450 (venlafaxine) voire l'absence de toute interaction (minalcipram). La mirtazapine doit être utilisée avec prudence car les INNTI diminueraient sa concentration plasmatique, alors que les inhibiteurs de la protéase pourraient l'augmenter et conduire à des surdosages.
Le millepertuis, plante médicinale utilisée en phytothérapie, possède des propriétés antidépressives mais n'est pas un antidépresseur. En raison de son effet inducteur puissant du CYP34A, son utilisation est fortement déconseillée en cas de prescription d'ARV dont il baisse les concentrations plasmatiques.
Le choix d'un thymorégulateur lors du traitement des troubles bipolaires est particulièrement difficile. La carbamazépine modifie les concentrations plasmatiques de beaucoup d'inhibiteurs de la protéase (interaction avec le CYP3A4). Elle peut donc être à l'origine de résistances au traitement ARV. De même, le taux de carbamazépine peut devenir trop élevé en cas d'association avec une antiprotéase comme le ritonavir, et un dosage régulier de la carbamazépinémie est impératif. Il est donc nécessaire d'initier le traitement à une dose faible (200 mg). L'utilisation de l'acide valproïque et de ses dérivés est à éviter.

Anxiolytiques

D'une manière générale, des précautions doivent être prises lors de la prescription de benzodiazépines chez des patients traités par des ARV qui interagissent avec le CYP3A4. Les interactions métaboliques peuvent augmenter les concentrations sanguines de l'anxiolytique et provoquer une somnolence accrue ou, plus rarement, entraîner une diminution de ces concentrations. La prescription de ritonavir impose une vigilance particulière en raison de son interaction importante avec les benzodiazépines, mais elle n'est plus contre-indiquée depuis 2008. La préférence sera donc donnée, si nécessaire, à des benzodiazépines non métabolisées par le cytochrome P450 comme le lorazépam

ou l'oxazépam. Le prazépam est une alternative intéressante en raison de sa faible interaction avec les ARV.

Hypnotiques

Les mêmes précautions d'emploi que pour les anxiolytiques sont à observer en raison des interactions métaboliques. On prescrira de préférence une molécule non benzodiazépinique pour réduire le risque de dépendance et d'accoutumance, comme le zopiclone.

Neuroleptiques

Il n'existe pas d'interaction connue des neuroleptiques sédatifs (lévomépromazine – cyamémazine) avec les ARV, en dehors des stratégies utilisant le ritonavir qui induit une augmentation des concentrations plasmatiques des neuroleptiques. Une vigilance accrue sera donc de rigueur afin d'adapter au mieux la posologie. La prescription de pimozide est contre-indiquée avec les antiprotéases (forte augmentation des concentrations plasmatiques) ainsi qu'avec l'éfavirenz (risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe). La prescription d'ariripazole est à éviter chez un patient traité par des inhibiteurs de la protéase, sa dose devra être réduite de moitié s'il s'avère indispensable d'en prescrire.

Psychothérapie

La psychothérapie est d'un apport tout à fait fondamental dans la prise en charge psychiatrique. Il existe aujourd'hui de nombreux types de psychothérapies, qui vont du simple soutien à des techniques plus spécifiques comme les thérapies analytiques ou les thérapies comportementalo-cognitives. Pratiquée en première intention dans les cas de dépressions d'intensité légère, de troubles anxieux ou en association avec des psychotropes, une psychothérapie s'avère très efficace pour soulager les symptômes et réduire la fréquence des récidives. En outre, elle permet de répondre à des demandes spécifiques des PVVIH. Face à l'amélioration clinique (efficacité des nouvelles thérapeutiques contre le VIH) ou à la dégradation de leur situation (isolement social, difficultés affectives, atteintes organiques, échec du traitement…) les patients peuvent ressentir le besoin de réfléchir à l'impact de cette maladie, aux deuils multiples qu'elle provoque et à la place où s'inscrit le virus dans leur quotidien et dans leur psychisme.

À retenir

- Au Nord comme au Sud, les troubles psychiatriques (dépression, troubles anxieux, suicide) sont plus fréquents chez les PVVIH que dans la population générale.
- Leurs conséquences sur l'observance, la prise de risque et la consommation de drogues viennent entraver la baisse de l'épidémie.
- Trop souvent sous-diagnostiqués et pas suffisamment traités, les troubles psychiatriques induisent chez le patient une souffrance importante et invalidante.
- Il est nécessaire de bien connaître les effets indésirables neurologiques et psychiatriques des antirétroviraux et leurs interactions avec certains psychotropes.
- Pas de prescription de psychotropes sans psychothérapie : il est important d'entendre en premier lieu le patient et de ne pas prescrire des psychotropes au long cours sans une réévaluation régulière de leur utilité.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Kessler R, Aguilar- Gaxiola S, Alonso J, *et al.* The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2009;18:23-33.

[2] Adams C, Zacharia S, Masters L, *et al.* Mental health problems in people living with HIV: Changes in the last two decades: The London experience 1990-2014. *AIDS Care* 2016;28 Suppl1:56-9.

[3] Jallow A, Ljunggren G, Wandell P, *et al.* HIV-infection and psychiatric illnesses. A double edged sword that threatens the vision of a contained epidemic: the Greater Stockholm HIV Cohort Study. *J Infect* 2017;74:22-8.

[4] Sidaction. Sondage Ifop-Bilendi : les jeunes, l'information et la prévention du sida. « La lutte contre le sida est au milieu du gué chez les jeunes ». Communiqué de presse, 1 avril 2019 https://presse.sidaction.org/communique/193046/Sondage-Ifop-Bilendi-jeunes-l-information-prevention-du-sida-La-lutte-contre-sida-est-au-milieu-du-gue-chez-jeunes 01 04 2019

[5] Linard F, JacqueminT. Aspects psychiatriques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'adulte. *EMC-Psychiatrie* 2018;15:1-21.

[6] Arrey AE, Bilsen J, Lacor P, *et al.* "It's my secret": Fear of disclosure among Sub-saharan African migrant women living with HIV/AIDS in Belgium. PLoS One 2015;10.

[7] Laborde-Balen G, Taverne B, Ndour CT, *et al.* The fourth HIV epidemic. *Lancet Infect Dis* 2018;18:379-80.

[8] Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E; le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;(32-33):637-44.

[9] Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, *et al.* Depression in HIV infected patients: A review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:530.

[10] Feuillet P, Lert F, Tron L, *et al*. Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS)-VIH: Enquête sur les personnes atteintes (Vespa2) Study Group. Prevalence of and factors associated with depression among people living with HIV in France. *HIV Med* 2017;18:383-94.

[11] Aidala AA, Wilson MG, Shubert V, *et al.* Housing status, medical care, and health outcomes among people living with HIV/AIDS: A systematic review. *Am J Public Health* 2016;106:e1-e23.

[12] O'Cleirigh C, Newcomb ME, Mayer KH, *et al*. Moderate levels of depression predict sexual transmission risk in HIV-infected MSM: A longitudinal analysis of data from six sites involved in a "prevention for positives" study. *AIDS Behav* 2013;17:1764-9.

[13] Gaynes BN, Pence BW, Atashili J, *et al.* Prevalence and predictors of major depression in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Bamenda, a semi-urban center in Cameroon. *PLoS One* 2012;7: e41699.

[14] Kagee A, Saal W, Bantjes J. Distress, depression and anxiety among persons seeking HIV testing. *AIDS Care* 2017;29:280-4.

[15] Horo K, Yeo-Tenena JM, Koffi MO, *et al*. Anxiété et dépression au cours du traitement antirétroviral à Abidjan. *L'Information Psychiatrique* 2014;90:373-9.

[16] Atlas 2014 de la Santé Mentale. Organisation Mondiale de la Santé, 2016.

[17] Hottes TS, Bogaert L, Rhodes AE, *et al.* Lifetime prevalence of suicide attempts among sexual minority adults by study sampling strategies: A systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2016;106:e1-12.

[18] Catalan J, Harding R, Sibley E, *et al.* HIV infection and mental health: Suicidal behaviour – systematic review. *Psychol Health Med* 2011;16:588-611.

[19] Schlebusch L, Vawda N. HIV-infection as a self-reported risk factor for attempted suicide in South Africa. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)* 2010;13:280-3.

[20] Treisman GJ, Soudry O. Neuropsychiatric effects of HIV antiviral medications. *Drug Saf* 2016;39:945-57.

[21] Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev* 2019;21:4-10.

Épidémiologie des cancers au cours de l'infection VIH

Alain Makinson, Isabelle Poizot-Martin

Dès le début de l'épidémie de l'infection VIH, la maladie de Kaposi, les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) et le cancer du col ont fait partie de la liste des pathologies classant sida, en raison de leur lien fort avec l'immunodépression induite par le VIH [1,2]. Cependant, avec l'amélioration de la survie des patients sous traitement efficace, d'autres cancers non classant sida contribuent de façon importante à l'épidémiologie des cancers chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Ce chapitre abordera la physiopathologie et le rôle des facteurs de risque dans les cancers chez les PVVIH, ainsi que les données épidémiologiques et les principales caractéristiques cliniques.

Physiopathologie des cancers chez les PVVIH

Plusieurs mécanismes de cancérogenèse sont impliqués. Les PVVIH ont une stimulation antigénique persistante qui engendre des dérégulations cytokiniques, même en présence d'une charge virale VIH contrôlée [3,4]. Un lien entre réplication virologique persistante > 500 copies/mL et incidence de la maladie de Kaposi ou du LNH, ainsi qu'une corrélation entre intensité de la charge virale et cancers classant sida ont été observés en France dans la cohorte Aquitaine [5] et dans la base de données hospitalière française FHDH [6]. Il existe aussi une association entre charge virale > 100 000 copies/mL et survenue d'un cancer de l'anus [6]. Ces mêmes études attestent d'un lien entre la persistance d'une immunodépression avec un niveau bas de lymphocytes TCD4 et des cancers classant et non classant sida [5,6]. Une méta-analyse a mis en évidence une augmentation de l'incidence de nombreux cancers viro-induits chez les patients transplantés et les PVVIH au stade sida par rapport à la population générale [7] : cancers classant sida, cancers associés à l'HPV, maladie de Hodgkin, cancer du foie et cancer de l'estomac (*tableau 1*). Il existe enfin une association entre immunodépression et certains cancers non classant sida et non viro-induits, tout particulièrement le cancer broncho-pulmonaire [6,8].

Les LNH sont généralement induits par l'EBV, virus latent dans les lymphocytes B. Cependant, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes diffus à larges cellules sont parfois EBV négatifs. La liste des LNH classant sida n'est pas définie, car la liste initiale des *Centers for Disease Control* (CDC) s'est enrichie de nouvelles entités de lymphomes agressifs. Il est admis que le lymphome de Burkitt, le lymphome immunoblastique, le lymphome primitif du système nerveux central et le lymphome plasmablastique sont des lymphomes agressifs classant sida [9].

La maladie de Kaposi (cf. *chapitre spécifique*) se caractérise par la prolifération oligoclonale de cellules endothéliales en bulbe d'oignon, avec des degrés variables d'anomalies vasculaires, d'infiltrat inflammatoire et de fibrose. Le virus HHV-8 en est l'agent étiopathogénique. Deux autres facteurs sont clairement identifiés : l'immunodépression et l'infection par le VIH. Le virus VIH, par l'intermédiaire du gène Tat, favoriserait la prolifération du virus HHV-8 [10]. HHV-8 a des gènes homologues à des gènes humains (Il-6 (vIl-6), bcl-2) qui sont aussi des acteurs d'apoptose et de prolifération angiogénique.

Tableau 1 Ratio d'incidence standardisé (RIS) et facteurs associés au risque de différents cancers chez les PVVIH

	RIS sous ARV hautement efficace	Rôle de l'immunodépression	Agent viral étiologique	Autres facteurs importants
Lymphome non hodgkinien* [7,12,28-33]	3 à 76	++++	EBV	Âge
Maladie de Kaposi* [7,12,28-33]	103 à 3 640	+++	HHV-8	Âge
Cancer du col* [7,12,29,30,32,33]	2 à 5,8	+	HPV	Tabac
Lymphome de Hodgkin* [7,12,28-33]	7 à 26	++	EBV	
Cancer de l'anus* [7,12,28-34]	14 à 80	+	HPV	Âge
Pharynx et cavité orale* [7,12,29,33]	1,6 à 2,3	+	HPV	Alcool, tabac, âge
Œsophage$ [7,29,33]	1,23-1,9		HPV possible	Âge, alcool, tabac
Carcinome hépatocellulaire* [7,29-31], [12,28,32,33]	2,9 à 10,9	+/–	VHB, VHC	Alcool, stéato-hépatite, âge
Myélome$ [7,29-31,33,34]	0,5 à 2,2	+/–	Non	MGUS, âge
Cancer broncho-pulmonaire* [7,12,28-34]		+	Non	Tabac (cannabis ?), âge
Estomac$* [7, 29-31,33]	0,74	–	Non (HP)	Âge
Mélanome [29,33]	0,86 à 1	?	Non	Exposition solaire, phénotype, âge
Côlon et rectum$ [7,12,29-33]	0,38 à 1	–	Non	Âge, facteur d'exposition
Prostate* [7,12,29-33]	0,27 à 0,7	–	Non	Âge, facteur protecteur possible et inconnu
Sein* [7,12,29,30,32,33]	0,5 à 1,03	–	Non	Âge, facteur protecteur possible et inconnu

*Données issues d'études de registres VIH et de cancers. Les cancers avec * sont ceux pour lesquels ont été calculés des RIS (et leurs intervalles de confiance) quasi-systématiquement différents de 1 (RIS significativement inférieur ou supérieur à 1). Les cancers avec $ correspondent à des cancers pour lesquels les RIS ont été calculés significativement différents de 1 de façon inconstante.*
EBV : Virus d'Epstein-Barr. HHV-8 : Herpèsvirus humain. HPV : Human Papilloma Virus. VHB : Virus de l'hépatite B. VHC : Virus de l'hépatite C. HP : Helicobacter pylori. ARV : antirétroviral. MGUS : Immunoglobulines monoclonales de signification indéterminée.

HHV-8 est également responsable de lymphomes des séreuses, de la maladie de Castelman et du rare syndrome dénommé KICS (*Kaposi sarcoma herpesvirus inflammatory cytokine syndrome*). Le lymphome des séreuses est rare, secondaire à une prolifération monoclonale de lymphocytes B (dérivés probables de cellules mésothéliales) et associé dans 80 % des cas à une co-infection EBV. La maladie de Castelman est une lymphoprolifération B oligoclonale qui se caractérise aussi par des symptômes inflammatoires (cf. *chapitre « Atteintes hématologiques »*).

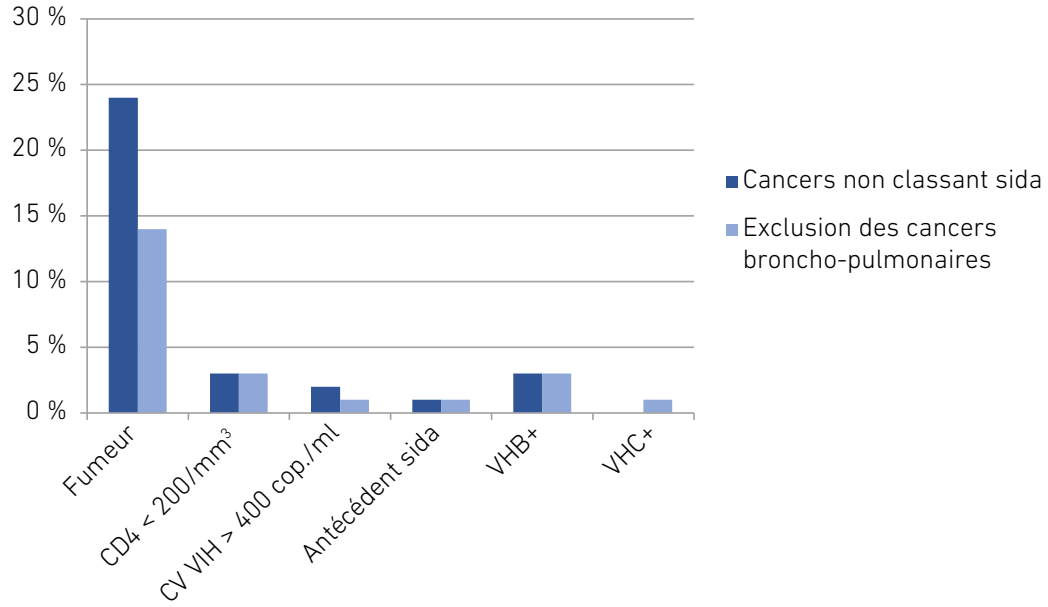
D'autres mécanismes liés aux thérapeutiques antirétrovirales (ARV) ont été incriminés. Des données *in vitro* ou chez l'animal font état d'une possible génotoxicité des analogues nucléosidiques, qui augmenteraient l'instabilité génomique, l'accumulation de cellules en phase S, la mutagenèse et le raccourcissement des télomères. Ces données parfois anciennes restent cependant à confirmer.

Les spécificités immuno-virologiques des cancers chez les PVVIH ne doivent pas faire oublier les facteurs de risque habituels de cancers en population générale. Sauf pour le lymphome de Hodgkin, l'âge est un facteur de risque majeur de cancer [6,11,12]. Il est corrélé au risque d'immunosénescence prématurée et pourrait avoir une implication dans la survenue de la maladie de Kaposi chez des PVVIH sous contrôle virologique [13], soit par perte d'immunité spécifique anti HHV-8 [14], soit par production non contrôlée d'IL6 par les lymphocytes TCD8 en sénescence et résistants à l'apoptose [15]. Les études portant sur la cohorte française FHDH et sur des registres américains ont révélé la survenue plus précoce de un à dix ans de plusieurs cancers chez les PVVIH : cancer broncho-pulmonaire, maladie de Hodgkin, hépatocarcinome secondaire à l'infection VHB et/ou VHC pour l'étude française [16], et cancers de l'anus, du larynx, broncho-pulmonaire et du myélome pour l'étude nord-américaine [17].

Le tabagisme est primordial dans l'avènement de nombreux cancers. La fraction attribuable reflète l'excès de risque dont est responsable l'exposition à un facteur et mesure la proportion de cas de la maladie que l'on peut attribuer à ce facteur d'exposition. Des données en population générale permettent de calculer des fractions attribuables liées au tabac très élevées dans de nombreux cancers : larynx et cancer broncho-pulmonaire (plus de 80 %), cancers urothéliaux (plus de 50 %), mais aussi oropharynx, œsophage, cavité orale, foie, estomac, nasopharynx, colon, ovaires et rein (entre 8 et 50 %) [18]. D'autre part, la consommation de cannabis, importante dans certaines sous-populations de PVVIH, est un facteur de risque possible de cancers, même si les études en population générale sont discordantes [19,20].

Il est donc important de considérer les poids respectifs des facteurs de risque de cancers les uns par rapport aux autres. Dans une étude de la cohorte américaine NA-ACCORD, la fraction attribuable de l'exposition tabagique dans l'incidence des cancers non classant sida dépassait largement celle des autres facteurs de risque associés à l'infection VIH, même lorsque l'analyse ne prenait pas en considération le cancer broncho-pulmonaire (*figure 1*) [21]. Cette analyse permet d'estimer l'impact potentiel des actions de prévention pour chaque cancer et de souligner l'importance du sevrage tabagique pour les prévenir. Le diagnostic et le traitement ARV précoce, l'amélioration de l'observance pour obtenir une charge virale indétectable et la prévention des infections VHC et VHB auraient un impact plus faible, mais sont aussi très importants.

Figure 1 Fraction attribuable dans la survenue de cancers non classant sida chez les PVVIH



Ces données permettent d'évaluer la part des facteurs de risque dans la survenue des cancers non classant sida. L'impact du tabagisme est majeur, que l'on prenne en considération ou non le cancer broncho-pulmonaire. Tous les facteurs sont cependant importants. Adapté de la cohorte NA-ACORD (avec permission) [21].
VHB : Virus de l'hépatite B. VHC : Virus de l'hépatite C. CV : Charge virale.

Données épidémiologiques des cancers chez les PVVIH

Épidémiologie actuelle

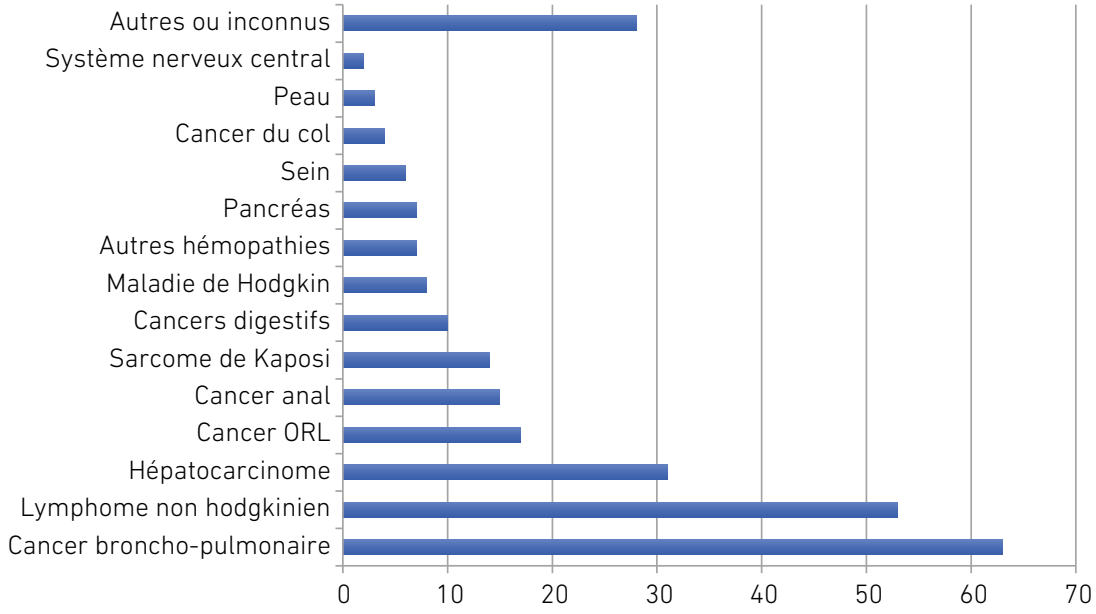
Depuis l'arrivée des ARV hautement efficaces, on observe dans les pays à fortes ressources économiques une décroissance progressive de la proportion des décès par complications sida et une augmentation des décès liés aux complications non sida [22-24]. L'étude ANRS EN20 Mortalité 2010 décrit en France le cancer broncho-pulmonaire, le lymphome non hodgkinien et l'hépatocarcinome comme les cancers mortels les plus fréquents en 2010 [25] (*figure 2*).
Pour comparer l'incidence des cancers chez les PVVIH par rapport à la population générale, le ratio d'incidence standardisé (RIS) est souvent utilisé. Ce RIS standardisé se calcule par le nombre total d'un cancer dans la population des PVVIH sur le nombre total de ce cancer attendu par classe d'âge et de genre (issu de données de registre de la population générale). Les études semblent assez concordantes pour les risques des cancers viro-induits (*tableau 1*). Cependant, d'autres cancers, sans virus pro-oncogène connu, ont aussi un RIS augmenté : le cancer broncho-pulmonaire et peut-être le myélome. Le risque de cancer broncho-pulmonaire semble plus élevé, même dans les études ayant pris en considération le niveau de tabagisme [26]. Plus inattendue est l'observation quasi-systématique d'un RIS diminué par rapport à la population générale de deux cancers hormono-dépendants, prostate et sein et, de façon moins constante, du cancer colorectal. Une différence entre PVVIH et population générale en termes de

dépistage, de perdus de vue ou de répartition d'un facteur protecteur, qui serait plus prévalent chez les PVVIH, semble peu probable [27].

Évolution avec le temps des incidences des cancers chez les PVVIH

Compte tenu du vieillissement de la population des PVVIH, l'évolution de l'épidémiologie des cancers dépendra de l'évolution des structures d'âge de cette population, de la prévalence des facteurs de risque et des co-infections virales, ainsi que des caractéristiques immuno-virologiques à l'initiation des ARV et au cours du suivi. En modélisant les incidences des cancers à partir des données épidémiologiques 2000-2012, une étude américaine a estimé qu'en 2030 le cancer de la prostate, le cancer broncho-pulmonaire et le cancer du foie seraient les trois cancers les plus importants en fréquence chez les PVVIH [11]. Ainsi, l'épidémiologie des cancers semble se rapprocher de celle de la population générale, au moins pour les PVVIH sous ARV efficace.
Si l'immunodépression constitue un facteur de risque de cancer, une restauration immunitaire au-dessus de 500 CD4/mm^3 ne permet pas de réduire complètement le sur-risque de cancer, comme rapporté dans l'étude FHDH qui montre la persistance d'un sur-risque pour les LNH, la maladie de Hodgkin, la maladie de Kaposi et le cancer du foie [16,28]. Parmi les cancers avec un RIS élevé, seul celui du cancer broncho-pulmonaire rejoint celui mesuré en population générale [16].

Figure 2 Enquête mortalité 2010 décrivant la localisation des cancers chez 262 PVVIH décédées en 2010 [25]



Présentations cliniques

La plupart des cancers ne présentent pas de spécificités cliniques chez les PVVIH, sauf la maladie de Kaposi. Il est possible que certains cancers non classant sida soient plus agressifs chez les PVVIH, ce qui pourrait conduire plus fréquemment à des diagnostics à des stades plus avancés. La difficulté de ces études est cependant de faire la part

entre stade plus avancé au diagnostic, accès au soin différé, agressivité clinique tumorale, tolérance thérapeutique, comorbidités et état général.
La maladie de Kaposi, dans sa forme épidémique sida, atteint typiquement la peau et les muqueuses buccogénitales. L'atteinte ganglionnaire associée est fréquente. Parmi les localisations profondes, les atteintes pulmonaires et digestives sont les plus fréquentes, mais d'autres localisations viscérales sont possibles et parfois exclusives : foie, cœur, pancréas, os, muscles et moelle osseuse. En cas d'atteinte cutanée, un examen histologique n'est pas systématiquement requis lorsque la présentation des lésions est caractéristique. Une endoscopie digestive haute et basse n'est indiquée qu'en cas de symptomatologie digestive ou de saignement digestif extériorisé ou d'une anémie, car les atteintes digestives non symptomatiques n'ont pas démontré de valeur pronostique péjorative [35]. De la même manière, une fibroscopie bronchique n'est indiquée que chez un patient symptomatique. La place du PET/CT reste à définir dans le bilan d'extension initial ainsi que dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. La mesure de la charge virale plasmatique HHV-8 permettrait, en cas de négativité, de mieux écarter une maladie de Castelman [36]. Une charge virale HHV-8 élevée a été corrélée à un pronostic plus grave [37], mais sa mesure n'a que peu d'intérêt en pratique lorsque le diagnostic de maladie de Kaposi est établi.
Le lymphome des séreuses, la maladie de Castelman et le syndrome KICS peuvent être concomitants. La maladie de Castelman se caractérise par des symptômes inflammatoires, qui incluent une fièvre élevée, des sueurs nocturnes, une cachexie et une perte de poids. Les patients se présentent souvent avec une lymphadénopathie, une splénomégalie, un œdème, ainsi qu'une atteinte respiratoire, gastro-intestinale, dermatologique ou neurologique. Les symptômes surviennent par paroxysmes, pendant lesquels les sujets sont très altérés et les marqueurs inflammatoires biologiques élevés. Pendant les paroxysmes cliniques, s'y associent souvent une anémie, une thrombopénie et une hyponatrémie. Le syndrome KICS présente les mêmes caractéristiques cliniques générales, sans maladie de Castelman identifiable. Le lymphome des séreuses se présente par un épanchement des séreuses, associé le plus souvent avec des symptômes généraux de type inflammatoire.
Chez les PVVIH, la symptomatologie des lymphomes n'est pas spécifique. Cependant, la recherche systématique de localisation cérébrale (ponction lombaire avec cytométrie de flux, IRM cérébrale injectée) est indispensable. Les PVVIH avec une masse cérébrale isolée prenant le contraste doivent suivre l'algorithme diagnostique d'une probable toxoplasmose cérébrale. En cas de non réponse au traitement d'épreuve, la quantification EBV dans le liquide cérébrospinal permettra d'orienter le diagnostic, même si l'examen diagnostique de référence reste la biopsie cérébrale.
La maladie de Hodgkin ne présente pas de spécificité majeure chez les PVVIH, si ce n'est un âge de survenue un peu plus avancé qu'en population générale [17] et la fréquence plus importante de symptômes dits B (perte de poids, sueurs, fièvre), de locations viscérales et de présentations atypiques (atteintes osseuses). Chez les PVVIH, les atteintes histologiques à cellularité mixte sont les plus fréquentes.

Cancers et PVVIH : situation dans les pays à plus faibles ressources

Les pays à ressources limitées font eux aussi face à une augmentation du nombre de cancers. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 70 % de la

mortalité mondiale par cancer se situe dans les pays à faibles ressources économiques, dont 20 % sont attribuables à des agents infectieux (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer). Cependant, les registres épidémiologiques sont rares dans ces pays. Le *Nairobi Cancer Registry* (NCR) et l'*East Africa International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS* (*IeDEA*) *Consortium* existent respectivement au Kenya et en Ouganda. Cette dernière base a permis la mise en évidence d'une baisse significative des maladies de Kaposi entre 2007 et 2012, suite à l'expansion des ARV [38]. L'Asie enregistre une augmentation des comorbidités non sida [39]. On y trouve à la fois la plus haute prévalence de l'infection VHB et une prédominance des génotypes B et C du virus, associés à un risque plus élevé d'hépatocarcinome. L'Asie centrale et l'Asie de l'Est sont aussi les régions du monde les plus touchées par l'hépatite C, en rapport avec une prévalence élevée d'hépatocarcinome [40]. La création de registres de cancers dans ces régions est donc primordiale pour mieux appréhender ces phénomènes.

Conclusion

En France, les données épidémiologiques ont conduit à l'élaboration d'un calendrier de dépistage spécifique pour les PVVIH, incluant les recommandations de dépistage établies en population générale. Ces données soulignent par ailleurs la nécessité de maintenir un suivi régulier des PVVIH, indépendamment de la situation viro-immunologique. Une diffusion plus large de la vaccination anti-HPV devrait permettre de réduire l'incidence des cancers du col, du canal anal et des cancers ORL. La réduction des comportements à risque, dont le tabagisme, fait aussi partie des stratégies primordiales de prévention, ainsi que les stratégies d'optimisation et d'instauration précoce des traitements antirétroviraux. Des recommandations spécifiques pour le dépistage, le diagnostic précoce et le traitement (cf. *chapitre « Approche thérapeutique »*) des cancers chez les PVVIH ont été édictées en France et dans d'autres pays.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, *et al.* Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998;351:1833-9.

[2] Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, *et al* ; Group AI-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285:1736-45.

[3] Ouedraogo DE, Makinson A, Kuster N, *et al.* Increased T-cell activation and Th1 cytokine concentrations prior to the diagnosis of B-cell lymphoma in HIV infected patients. *J Clin Immunol* 2013;33:22-9.

[4] Martinez-Maza O, Breen EC. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr Opin Oncol* 2002;14:528-32.

[5] Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, *et al*. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis* 2009;49:1109-16.

[6] Guiguet M, Boue F, Cadranel J, *et al.* Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): A prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1152-9.

[7] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, *et al*. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.

[8] Hema MN, Ferry T, Dupon M, *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:e0161594.

[9] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018;378:1029-41.

[10] Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, *et al*. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996;274:1739-44.

[11] Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, *et al*. Projected cancer incidence rates and burden of incident cancer cases in HIV-infected adults in the United States through 2030. *Ann Intern Med* 2018;168:866-73.

[12] Mahale P, Engels EA, Coghill AE, *et al*. Cancer risk in older persons living with human immunodeficiency Virus infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;67:50-7.

[13] Maurer T, Ponte M, Leslie K. HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* 2007;357:1352-3.

[14] Guihot A, Dupin N, Marcelin AG, *et al*. Low T cell responses to human herpesvirus 8 in patients with AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 2006;194:1078-88.

[15] Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S, *et al*. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 2000;96:2562-7.

[16] Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, *et al*. Cancer Risk Group of the French Hospital Database on HIV. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: Results from a French cohort. *AIDS* 2014;28:2109-18.

[17] Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Age at cancer diagnosis among persons with AIDS in the United States. *Ann Intern Med* 2010;153:452-60.

[18] Agudo A, Bonet C, Travier N, *et al*. Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *J Clin Oncol* 2012;30:4550-7.

[19] Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, *et al*. A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control* 2002;13:609-16.

[20] Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, *et al*. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: Results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1829-34.

[21] Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, *et al*. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDS-defining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2015;60:627-38.

[22] Morlat P, Roussillon C, Henard S, *et al*. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): Trends since 2000. *AIDS* 2014;28:1181-91.

[23] Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, *et al*. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: No evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS* 2012;26:315-23.

[24] Smith CJ, Ryom L, Weber R, *et al*. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241-8.

[25] Vandenhende MA, Roussillon C, Henard S, *et al*. Cancer-related causes of death among HIV-infected patients in France in 2010: Evolution since 2000. *PLoS One* 2015;10:e0129550.

[26] Sigel K, Wisnivesky J, Gordon K, *et al*. HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS* 2012;26:1017-25.

[27] Coghill AE, Engels EA, Schymura MJ, *et al*. Risk of breast, prostate, and colorectal cancer diagnoses among HIV-infected individuals in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:959-66.

[28] Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, *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;57:1638-47.

[29] Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, *et al*. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.

[30] Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, *et al*. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 2009;100:840-7.

[31] Van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, *et al*. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2183-90.

[32] Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, *et al.* Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS* 2014;28:881-90.

[33] Hernandez-Ramirez RU, Shiels MS, Dubrow R, *et al*. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: A population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV* 2017;4:e495-e504.

[34] Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, *et al*. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:611-22.

[35] Barrison IG, Foster S, Harris JW, *et al*. Upper gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients positive for HIV antibody without cutaneous disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:92-3.

[36] Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P, *et al.* The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: Results from 704 patients. *HIV Med* 2016;17:56-61.

[37] El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, *et al*. Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2008;22:1019-28.

[38] Semeere A, Wenger M, Busakhala N, *et al*. A prospective ascertainment of cancer incidence in sub-Saharan Africa: The case of Kaposi sarcoma. *Cancer Med* 2016;5:914-28.

[39] Ananworanich J, Avihingsanon A. HIV and noncommunicable diseases: The Asian perspective. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67 Suppl1:S99-103.

[40] Quan VM, Go VF, Nam le V, *et al*. Risks for HIV, HBV, and HCV infections among male injection drug users in northern Vietnam: A case-control study. *AIDS Care* 2009;21:7-16.

Approche thérapeutique

Jean-Philippe Spano, Isabelle Poizot-Martin

Dans ce chapitre sont abordés les principes généraux et les différentes étapes de la mise en œuvre et du suivi per et post-thérapeutique du traitement d'une affection maligne chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH), ainsi que les spécificités liées à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées. Les recommandations établies en population générale pour le traitement d'un cancer devant être appliquées aux PVVIH, nous ne reviendrons pas sur le traitement de chaque type de cancer que le lecteur pourra consulter par ailleurs. Les contraintes pharmacologiques, qui concernent non seulement les traitements à visée antinéoplasique (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, corticoïdes et désormais immunothérapie) mais aussi les traitements de confort (anti-émétiques, douleur) et certaines prophylaxies vis-à-vis d'infections opportunistes, sont abordées dans un chapitre spécifique.

Principes généraux du traitement d'une affection maligne chez un PVVIH

Les recommandations établies pour la population générale doivent être appliquées aux PVVIH, et une affection maligne ne doit pas être sous-traitée. La présence d'autres comorbidités, la prise de co-médications et la nécessité de maintenir une charge virale VIH indétectable durant le traitement carcinologique rendent nécessaire la mise en œuvre d'une organisation spécifique pour la prise en charge.
Cette organisation doit notamment mettre l'accent sur la nécessité d'une forte interaction entre les deux équipes soignantes, respectivement en charge de l'infection par le VIH et du traitement du cancer, afin de limiter les risques d'interruption de suivi de l'infection par le VIH. Cette collaboration permet d'identifier les risques d'interactions médicamenteuses, d'optimiser le traitement antirétroviral (ARV) quand cela est nécessaire, de définir les chimioprophylaxies vis-à-vis de certaines infections opportunistes (cf. *infra*) et d'établir un protocole de prise en charge de la douleur individualisé, prenant en compte l'exposition éventuelle à des opiacés.

Mise en œuvre du traitement d'une affection maligne

Étape 1 – Identifier les facteurs de risque de toxicité liés au patient par un interrogatoire ciblé et un bilan initial spécifique

En plus d'évaluer la situation immuno-virologique (taux de CD4, contrôle de l'ARN VIH) et thérapeutique du patient (patient naïf de traitement ou sous traitement ARV, et les molécules utilisées), le clinicien devra également s'enquérir de l'existence de comorbidités, notamment cardiovasculaires, rénales et métaboliques. En effet, outre le risque d'interaction avec les co-médications prescrites, ces comorbidités peuvent aussi majorer le risque d'intolérance à certains antimitotiques, comme les anthracyclines en cas

d'insuffisance cardiaque ou les sels de platine et le méthotrexate en cas d'insuffisance rénale. Ce risque d'interaction médicamenteuse doit être anticipé, voire accompagné, lors de la mise en œuvre du traitement carcinologique (cf. *chapitre « Gestion du traitement antirétroviral chez le patient atteint de cancer »*).
Les co-infections par les virus des hépatites B et C devront également être systématiquement recherchées (sérologie VHB et sérologie VHC). En cas d'AgHBs positif, l'ADN du VHB devra être quantifié. Une co-infection par le VHB (AgHBs+ ou Ac antiHBc isolé) nécessite de maintenir un traitement spécifique contre le VHB, en raison du risque de réactivation lors de l'utilisation de certaines thérapeutiques comme le rituximab et l'ibrutinib [1,2]. En cas de co-infection par le VHB et/ou le VHC, une cirrhose et une insuffisance hépatocellulaire devront être systématiquement recherchées.
Pour les PVVIH exposés antérieurement à certaines molécules ARV à potentiel neurotoxique comme la zidovudine, la stavudine, la didéoxyinosine, la didéoxycytidine), le clinicien devra informer le cancérologue du risque de majoration d'une neuropathie sous-jacente en cas de recours à certaines chimiothérapies comme la vincristine.
Enfin, le risque majoré de cancer secondaire, confirmé dans cette population comme en population générale [3], devra également conduire à la recherche d'un antécédent de cancer et, notamment, d'un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie (calcul de la dose cumulée totale reçue).
En cas de recours à une immunothérapie, cette évaluation initiale devra être complétée par un bilan infectieux élargi (test IGRA-tuberculose, charge virale HHV8 et EBV), un bilan auto-immun (anticorps antinucléaires, anti-TPO, anti-thyroglobuline) et endocrinien (TSH, T4, cortisol et ACTH, FSH, LH, œstradiol, testostérone). Un contrôle de la TSH, des anticorps antinucléaires et anti-TPO doit être effectué tous les trois cycles d'immunothérapie [4].

Étape 2 – Respecter les règles de base pour un traitement carcinologique optimal en toute sécurité

La charge virale VIH doit être indétectable : le traitement ARV doit être maintenu (ou initié en cas de cancer révélateur d'une infection par le VIH). En cas de risque d'interaction avec le traitement carcinologique envisagé, le traitement ARV devra être modifié en prenant en compte l'historique des traitements reçus (antécédent d'intolérance ou d'échec) et le génotypage de résistance cumulée aux ARV.
Une prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose et de la toxoplasmose doit être initiée indépendamment du taux de CD4, du type de tumeur et du traitement carcinologique. Elle doit être maintenue durant toute la durée du traitement antinéoplasique et jusqu'à l'obtention d'un taux de CD4 > 200/mm^3 et > 15 % depuis au moins 6 mois. 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 ⩾ 20 mg/j de prednisone pendant plus de 4 semaines) et en cas de traitement par alemtuzumab, rituximab et anti-TNF alpha [5-7]. Chez les PVVIH, l'effet immunosuppresseur du traitement carcinologique doit être anticipé [8,9]. La chimioprophylaxie vis-à-vis d'une infection à mycobactérie atypique par azithromycine (1cp à 1 200 mg/semaine), traditionnellement recommandée si le taux de CD4 est < 50/mm^3 ou susceptible d'atteindre ce taux sous traitement carcinologique, n'est pas utile chez les patients dont la charge virale est < 50 copies/mL [10]. En cas de sérologie CMV positive, la PCR CMV doit être contrôlée avant la première cure de chimiothérapie et un fond d'œil réalisé en cas de

PCR CMV > 1000 copies/mL afin d'écarter une rétinite à CMV, puis une prophylaxie initiée par valganciclovir à 900 mg/j qui sera maintenue jusqu'à la fin du traitement carcinologique. La PCR CMV sera contrôlée tous les mois durant toute la durée du traitement carcinologique.
Chez les patients avec herpès récurrent et/ou en cas de chimiothérapie cytopéniante, 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 préemptif anti-CMV par valganciclovir.
Les PVVIH coinfectés VIH/VHB (Ag HBs+) ou porteur d'un anticorps anti-HBc isolé doivent maintenir un traitement ARV actif vis-à-vis de l'hépatite B pour éviter toute hépatite de réactivation au cours de la chimiothérapie, notamment en cas de traitement par rituximab [1,2]. Si ces patients ne peuvent maintenir un traitement par ténofovir, une surveillance mensuelle des transaminases, voire de l'ADN VHB, est recommandée pendant la période de traitement par rituximab, et sera maintenue durant les 12 mois qui suivront la dernière cure [11].

Suivi per et post-thérapeutique d'un PVVIH traité pour une affection maligne

En France, durant le traitement carcinologique, une surveillance virologique systématique mensuelle doit être effectuée : quantification des charges virales VIH et CMV (pour les patients CMV+). Pour les patients infectés par l'HBV (AgHBS+ ou Ac anti-HBc isolé) et traités par rituximab en l'absence d'un traitement par ténofovir contre-indiqué, il convient de surveiller sur le même rythme les transaminases et la charge virale HBV.
Le typage lymphocytaire doit être contrôlé tous les trois mois. En cas de nécessité, le recours aux facteurs de croissance hématopoiétiques n'est pas contre-indiqué.
En fin de traitement, il est recommandé de réévaluer le traitement ARV et, éventuellement, de l'optimiser.
L'arrêt des prophylaxies des infections opportunistes peut être envisagé après l'obtention d'un taux de CD4 > 200/mm^3 et > 15 % depuis au moins 6 mois.
En cas de recours à une immunothérapie, un risque de pathologie dysimmunitaire persiste après la fin du traitement. C'est pourquoi il est recommandé de maintenir une surveillance trimestrielle la première année puis tous les 6 mois, associant un examen clinique et un contrôle de la TSH.
Cette prise en charge coordonnée et pluridisciplinaire doit permettre au cancérologue, en France, de réaliser le traitement carcinologique dans son intégralité et tel que défini lors de l'élaboration du programme personnalisé de soins en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dédiée.

Liens d'intérêt
J.P. Spano a déclaré des activités de consultant pour Roche et MSD, et des financements pour participation à des groupes d'experts et/ou des symposiums pour Pfizer, Gilead, Lilly, Biogaran, Myriads, AZ, Léo pharma, PFO, BMS. I. Poizot-Martin a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

Toutes les recommandations françaises ont pour source « 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 – Chapitre Cancers, Édition 2017 ». https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[1] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: Meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22(5):1170-80.

[2] Villadolid J, Laplant KD, Markham MJ, *et al.* Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist* 2010;15(10):1113-21.

[3] Les cancers en France. Édition 2015. 238 p. [Internet] http://www.e-cancer.fr/

[4] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.

[5] Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, *et al.* Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). 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.

[6] Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, *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.

[7] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, *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.

[8] Powles T, Imami N, Nelson M, *et al.* Effects of combination chemotherapy and highly active antiretroviral therapy on immune parameters in HIV-1 associated lymphoma. *AIDS* 2002;16(4):531-6.

[9] Alfa-Wali M, Allen-Mersh T, Antoniou A, *et al.* Chemoradiotherapy for anal cancer in HIV patients causes prolonged CD4 cell count suppression. *Ann Oncol* 2012;23(1):141-7.

[10] Jung Y, Song KH, Choe PG, *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;28:1426-32.

[11] Kojima H, Tsujimura T, Sugawara N, Mimura M, *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.

L'immunothérapie du cancer par inhibiteurs d'*immune checkpoints* : application au VIH

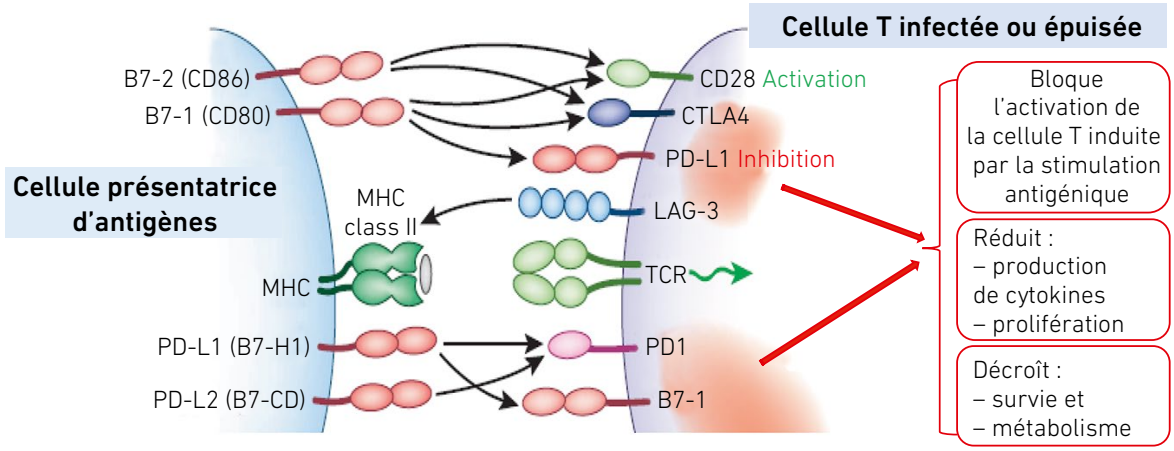
Brigitte Autran

Le risque accru de cancers et leur gravité chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH) justifie l'accès aux thérapeutiques les plus puissantes. L'immunothérapie par inhibiteurs des *immune checkpoints* (ICI) a révolutionné le traitement des cancers, comme en atteste l'attribution de deux prix Nobel de médecine en 2018 à J-P. Allison et T. Honjo pour leurs découvertes respectives des voies CTLA-4 et PD-1/PD-L1. C'est le ciblage de ces étapes-clés par anticorps monoclonaux qui s'est révélé particulièrement efficace dans le traitement de nombreux cancers [1,2]. Cependant, les essais cliniques des ICI ont exclu les patients présentant une infection chronique, notamment par VIH, VHB ou VHC, en raison du risque potentiel d'exacerbation de l'infection chronique ou d'effets indésirables, alors même que cette immunothérapie pourrait être particulièrement efficace et intéressante dans ces infections et chez les PVVIH [3].

Que sont les *immune checkpoints* ?

Les *immune checkpoints* (CTLA-4, PD-1, LAG-3...) sont des molécules de rétrocontrôle immunitaire présentes à la surface de certains lymphocytes T. L'expression de ces ICI est naturellement induite par les stimulations antigéniques répétées créées par une tumeur ou un virus persistant. En interagissant avec leurs ligands à la surface des cellules cibles (PD-L1 et PD-L2 pour PD1, CD80 et CD86 pour CTLA-4, notamment), ces molécules inhibent les fonctions de prolifération cellulaire, de production de cytokines ou de cytotoxicité normalement médiées par les lymphocytes T pour contrôler ces tumeurs ou ces virus (*figure 1*). Ainsi, l'expression de ces points de rétrocontrôle immunitaire signe l'épuisement chronique des lymphocytes et induit la perte des défenses protectrices : les lymphocytes antitumoraux exprimant CTLA-4 ou PD-1 persistent au sein des tumeurs et sont incapables de les rejeter. La tumeur profite alors de cette perte de contrôle pour échapper au système immunitaire.
Ce même mécanisme permet aux virus persistants, VIH, VHC ou VHB, d'échapper au contrôle exercé par l'immunité cellulaire antivirale. En effet, l'épuisement des cellules T anti-VIH sur-exprimant PD1 du fait de leur stimulation répétée par le VIH, entraîne une perte d'efficacité des réponses antivirales et l'échappement du VIH [4]. Le traitement *in vitro* des lymphocytes T anti-VIH par des ICI anti-PD1 restaure leurs fonctions [4].

Figure 1 Mécanismes d'action des molécules de rétrocontrôle de l'immunité (*immune checkpoints*)



Utilisation thérapeutique dans les cancers

L'utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux ciblant la voie CTLA-4 et l'axe PD1/PDL1 a montré une restauration des défenses antitumorales *in vivo* aboutissant à un puissant rejet immunologique des tumeurs, d'abord dans le mélanome où, dès le 4e mois de traitement, le ciblage des lymphocytes T activés infiltrant les tumeurs permet la réduction des masses tumorales [1].

Les ICI sont actuellement recommandés dans plusieurs cancers : mélanome, cancers bronchopulmonaires non à petites cellules (CBPNPC), cancers du rein, de la vessie, de la tête et du cou, lymphomes de Hodgkin [1-3]. Mais cette efficacité est associée dans 5 à 10 % des cas à des effets secondaires immunologiques, parfois sévères. En effet, d'autres lymphocytes peuvent exprimer CTLA-4, en particulier les lymphocytes résidents de l'intestin grêle, ou PD1. Ils sont eux aussi puissamment réactivés par ces ICI, créant des colites sévères ou des infiltrations tissulaires de la thyroïde, du poumon, des muscles… Malgré ces effets secondaires, les taux d'efficacité antitumorale des ICI peuvent atteindre 50 % dans les mélanomes où ils sont recommandés en première ligne thérapeutique, ou 20-25 % dans d'autres cancers, notamment les CBPNPC. D'importantes recherches sont en cours sur les facteurs prédictifs de succès et sur les combinaisons thérapeutiques d'ICI.

Immunothérapies par ICI dans l'infection VIH : où en est-on ?

L'infection VIH étant jusqu'à présent un critère d'exclusion des essais cliniques d'ICI, on dispose de peu de données sur leur efficacité dans les nombreux cancers associés au VIH, alors même que ces immunothérapies pourraient répondre à un triple objectif : oncologique, immunologique et antiviral.

Objectif oncologique : améliorer l'efficacité des thérapeutiques antitumorales

La fréquence et la gravité des cancers des PVVIH, ainsi que la toxicité des chimiothérapies conventionnelles, justifient l'utilisation des ICI, notamment dans le CBPNPC, le cancer non lié au sida le plus fréquent. Des essais cliniques en cours évaluent l'efficacité antitumorale des ICI chez les PVVIH, mais leur utilisation est déjà recommandée dans cette indication, notamment en France par le Centre national de référence des cancers liés au VIH (CANCERVIH) [5]. Plusieurs cas cliniques ou données observationnelles de PVVIH traités pour cancer par ICI [6-9] ont néanmoins été rapportés, notamment dans le CBPNPC. L'immunothérapie par ICI semble avoir une efficacité antitumorale et une tolérance immunologique proches de celles du sujet immunocompétent. De plus, ces immunothérapies n'interfèrent pas avec les antirétroviraux et n'entraînent pas de modifications significatives des taux de lymphocytes T CD4 ni de la charge virale VIH, complétant ainsi la bonne tolérance de ces traitements. Une cohorte nationale française a été créée pour évaluer la tolérance à ces traitements par ICI chez les PVVIH (ANRS CO-24, OncoVIHAc).

Objectif immunologique : restaurer les fonctions immunitaires épuisées

Comme le suggéraient les expériences réalisées *in vitro* [4], une restauration des fonctions lymphocytaires anti-VIH a été rapportée dans deux cas de cancers du poumon chez des PVVIH sous traitement par ICI anti-PD1 [7,8]. Ces résultats préliminaires doivent être considérés avec précaution. La cohorte ANRS OncoVIHAc permet d'évaluer de façon plus systématique la capacité des ICI à restaurer non seulement les défenses anti-VIH, mais aussi celles dirigées contre des virus associés potentiellement oncogènes, EBV, VHC ou VHB.

Objectif antiviral : obtenir la rémission de l'infection VIH

Les réservoirs latents de VIH, qui constituent un obstacle majeur à la guérison, sont concentrés dans les cellules T $CD4^+$ co-exprimant plusieurs *immune checkpoints* [10]. Le ciblage de ces cellules par les ICI utilisés dans le traitement du cancer pourrait permettre de réactiver la production virale sous couvert d'antirétroviraux. De plus, la capacité des ICI à restaurer les défenses anti-VIH pourrait permettre de cibler et détruire les cellules infectées ayant réactivé la production de VIH. C'est le concept *shock and kill* proposé pour cibler et purger les réservoirs latents du VIH. Seul un des deux cas étudiés de restauration des fonctions anti-VIH sous ICI chez des PVVIH traités pour cancer a été associé à une réduction drastique du réservoir [7,8]. Des travaux sont en cours pour évaluer la fréquence et la durabilité de cet effet et en analyser les facteurs prédictifs, tels que le rôle de l'inflammation ou de l'activation immunitaire associée, ou les niveaux de réplication VIH résiduelle infra-cliniques. Ceci est également étudié dans le cadre de la cohorte ANRS CO-24 OncoVIHAc ainsi que d'autres cohortes internationales.

Conclusion

Si les bénéfices antitumoraux des immunothérapies par ICI ne sont plus à démontrer en population générale, les résultats préliminaires obtenus chez les PVVIH suggèrent une efficacité antitumorale et une tolérance équivalentes. L'infection VIH pourrait bénéficier

à deux autres titres de ces traitements, par la restauration des fonctions antivirales dirigées contre le VIH, voire contre d'autres virus persistants, et par la purge des réservoirs du VIH. Les premiers résultats, encore très limités, doivent être largement confirmés avant de définir la place éventuelle des ICI dans les stratégies thérapeutiques de l'infection VIH.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.

[2] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.

[3] Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol* 2017;47:765-79.

[4] Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, *et al.* Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific $CD8^+$ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006;12:1198-202.

[5] Spano JP, Poizot-Martin I, Costagliola D, *et al.* Non-AIDS-related malignancies: Expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCERVIH Working Group. *Ann Oncol* 2016;27:397-408.

[6] Davar D, Wilson M, Pruckner C, *et al.* PD-1 blockade in advanced melanoma in patients with hepatitis C and/or HIV. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:737389.

[7] Le Garff G, Samri A, Lambert-Niclot S, *et al.* Transient HIV-specific T cells increase and inflammation in an HIV-infected patient treated with nivolumab. *AIDS* 2017;31:1048-51.

[8] Guihot A, Marcelin AG, Massiani MA, *et al.* Drastic decrease of the HIV reservoir in a patient treated with nivolumab for lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:517-8.

[9] Abbar B, Baron M, Katlama C, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in persons living with HIV: A review of clinical tolerance and anti-HIV effects. AIDS 2019 (à paraître).

[10] Fromentin R, DaFonseca S, Costiniuk CT, *et al.* PD-1 blockade potentiates HIV latency reversal ex vivo in $CD4^+$ T cells from ART-suppressed individuals. *Nat Commun* 2019;10:814.

Papillomavirus (HPV) et cancers

Deborah Konopnicki, Aristophane Tanon

Le papillomavirus humain ou *Human Papilloma Virus* (HPV) est un virus non enveloppé de petite taille contenant de l'ADN. Sa réplication se fait dans l'épithélium de surface : il pénètre d'abord dans les cellules basales des muqueuses génitales, puis se réplique au cours de la différentiation progressive de ces cellules basales en kératinocytes, en particulier au niveau de la zone de jonction du col de l'utérus ou de la zone de transition anale. Certains HPV peuvent inhiber les mécanismes de réparation des cellules humaines lors des erreurs de recopiage de leur ADN, ce qui les rend carcinogènes. HPV reste à la surface du corps et n'entre pas, ou peu, en contact avec les cellules dendritiques, d'où l'absence ou la faiblesse de la réponse immunitaire à son encontre. Ce virus est aussi capable de rester à l'état latent au niveau de l'épithélium et, en cas d'immunodépression profonde liée soit à l'infection HIV soit à une greffe d'organe, un HPV acquis depuis plusieurs décennies peut redevenir réplicatif.

Épidémiologie – Importance du problème

L'infection à HPV est une infection courante transmise lors des contacts sexuels, le plus souvent dès les premières relations sexuelles, et qui touche 80 % de la population générale. Il existe 40 génotypes d'HPV infectant la sphère muco-génitale humaine, classés selon leur potentiel carcinogène : les génotypes à bas risque (HPV 6 et 11) sont responsables des condylomes (tumeurs bénignes) et les génotypes à haut risque (HR) (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) sont associés aux lésions cancéreuses [1]. La plupart des infections par HPV sont transitoires et asymptomatiques, mais les infections par HPV HR persistant plus de 12 à 18 mois peuvent conduire à l'apparition des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du pénis, de l'anus et de l'oropharynx (en particulier des amygdales et de la langue).

Le cancer du col est le cancer induit par HPV le plus fréquent dans le monde, avec 570 000 femmes atteintes en 2018 dont plus de 85 % vivent dans les pays à ressources limitées, les pays de l'Afrique de l'Ouest et d'Afrique australe étant les plus touchés [2]. Le nombre annuel de décès est de 311 000, souvent dus à un diagnostic tardif. L'Organisation mondiale de la santé a lancé en 2018 un appel à l'action mondiale, relayé par ONUSIDA, pour l'élimination du cancer du col *via* quatre types d'actions : l'éducation à la santé sexuelle, la vaccination contre HPV, le dépistage du cancer du col et l'accès aux soins curatifs et palliatifs [3].
Parmi tous les cancers observés dans la population générale, il est estimé que 4,5 % sont dus à HPV. Cette proportion atteint 15 % chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) [4]. L'infection par HPV et sa persistance sont plus fréquentes chez les PVVIH en raison de facteurs de risque d'acquisition communs entre HPV et VIH et d'une susceptibilité accrue à l'infection à HPV dès les prémices de la diminution de l'immunité cellulaire. Ceci conduit à davantage de lésions précancéreuses, qui régressent spontanément moins souvent chez les PVVIH que dans la population générale, aboutissant

à plus de cancers induits par HPV. En comparaison avec la population générale, les infections par HPV sont caractérisées chez les PVVIH par des charges virales locales d'HPV plus importantes, la présence concomitante de plusieurs génotypes HR et des réactivations d'infections latentes plus fréquentes.
En Afrique subsaharienne, plusieurs études ont montré la présence très élevée de PVVIH parmi les personnes ayant un diagnostic récent de cancer : en Afrique de l'Ouest, jusqu'à 18 % des femmes atteintes d'un cancer cervical étaient infectées par le VIH [5,6]. Chez les femmes VIH-positives, l'incidence du cancer du col, mesurée dans une étude de cohorte récente incluant 64 000 femmes venant de quatre continents, varie de 66 à 76 cas/100 000 femmes-années respectivement en Europe et Amérique du Nord, à 136 en Amérique latine et 447 en Afrique [7]. Ces taux montrent, dans chacune des régions considérées, des incidences 5 à 15 fois plus importantes chez les PVVIH que dans la population générale, et reflètent des inégalités majeures de prise en charge selon l'existence de programmes de dépistage du cancer du col.
L'infection et les lésions associées à l'HPV sont responsables d'au moins 33 % de la morbidité et de la mortalité liées au cancer chez les femmes vivant en Afrique subsaharienne [5,8,9,10].
Il est également important de souligner que, dans le monde, 30 % des cancers dus à HPV touchent les hommes. L'incidence du cancer anal était de 45/100 000 patients-année dans la cohorte D:A:D, qui a suivi 42 000 PVVIH de 2004 à 2010 dans des pays à haut revenus. Le taux de mortalité de ce cancer atteignait 31 % à 3 ans ; ce taux de mortalité élevé a été confirmé dans une vaste cohorte française incluant 100 000 PVVIH de 1992 à 2009, avec 61 % de survie à 5 ans après le diagnostic du cancer anal [11,12]. Ceci peut s'expliquer en partie par un diagnostic à un stade plus avancé, en raison des difficultés de dépistage de ce type de cancer. Le cancer anal, rare dans la population générale (incidence de 1-2/100 000 patients-année), touche beaucoup plus souvent les PVVIH, surtout les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), mais aussi des femmes VIH-positives ayant eu des lésions (pré)-cancéreuses du col.
De manière quelque peu surprenante aujourd'hui, seul le cancer du col a été, historiquement, défini comme événement classant pour le stade sida CDC-C ou « cancer lié au sida » (*AIDS-related cancer*) ; les autres cancers dus à l'HPV, bien que corrélés à l'immunodépression, sont considérés comme « non liés au sida » (*non-AIDS related cancer*).
Les facteurs de risque associés à l'apparition de cancers HPV-induits sont le tabagisme et une immunodépression cellulaire en lymphocytes CD4. À l'inverse, le fait d'être traité efficacement pendant plusieurs années contre le VIH réduit le risque d'infection par HPV et d'apparition de lésions associées chez les PVVIH des deux sexes [13,14,15].

Dépistage et traitement des lésions précancéreuses

Les cancers invasifs associés à HPV sont précédés, pour la plupart, de lésions dysplasiques ou précancéreuses généralement asymptomatiques. Ces lésions précancéreuses peuvent être dépistées et traitées facilement quand elles concernent le col de l'utérus, mais avec plus de difficultés pour l'anus et, à l'heure actuelle, pas du tout pour les néoplasies oro-pharyngées.
La prévalence des anomalies cytologiques du col varie selon l'âge, les zones géographiques, le taux de lymphocytes CD4 et le contrôle prolongé sur plusieurs années de la virémie sous traitement antirétroviral : jusqu'à 38 % des femmes VIH-positives

présentent des anomalies cytologiques au frottis (tous stades confondus) et jusqu'à 10 % ont une dysplasie de haut grade CIN II ou III à la biopsie [6,16].
L'instauration de programmes de dépistage des lésions précancéreuses du col a prouvé depuis plusieurs décennies son efficacité à réduire l'incidence et la mortalité de ce cancer. Pour les pays à ressources limitées, tant humaines que financières, la mise en œuvre et le maintien de programmes de dépistage du cancer du col utérin dans des infrastructures souvent inadéquates restent très problématiques, en particulier pour les femmes VIH-positives [9].
La détection des HPV HR par biologie moléculaire (PCR) suivie d'une inspection visuelle du col s'est révélée être la méthode de dépistage et de traitement la plus efficace pour prévenir l'apparition du cancer du col utérin chez les femmes avec ou sans VIH. Les études lui retrouvent de meilleures performances cliniques que les tests cytologiques et visuels [10,17]. Cette approche permet d'avoir un diagnostic dans les 2 heures suivant l'examen de la patiente et de la traiter le jour même par une thérapie locale (cryothérapie par exemple). La détection de l'HPV est la plus pertinente à partir de 30 ans car elle détecte les infections persistantes. Avant 30 ans, les infections transitoires par HPV HR sont beaucoup plus fréquentes, ce qui rend le test moins performant (perte de spécificité).
Depuis 2016, l'OMS recommande ces stratégies dites *test-and-treat* (dépister-et-traiter), car elles sont associées à une plus grande efficacité et à une diminution des pertes de suivi [16].
Dans les pays à hauts revenus, le dépistage du cancer du col par la recherche primaire d'HPV HR (suivie d'un triage par cytologie ou colposcopie en deuxième intention) chez les femmes à partir de 30 ans est en train de prendre la première place. Il est recommandé en première intention, notamment en Europe [18].
Chez les femmes VIH-positives, le dépistage doit être réalisé avant 30 ans par cytologie associée à la colposcopie en cas de cytologie anormale. La recherche d'HPV HR peut apporter une aide en cas de cytologie anormale mais n'est pas assez spécifique pour être utilisée comme outil de dépistage primaire avant 30 ans. L'intervalle recommandé entre les dépistages varie : il varie de 3 ans (comme dans la population générale) chez les femmes VIH-positives avec une première cytologie normale associée à l'absence d'HPV HR et un taux de CD4 > 500/µl sous traitement antirétroviral, à tous les 6-12 mois en fonction des constatations à l'examen clinique et du taux de CD4.
Une étude d'EuroSIDA, réalisée en 2014, a montré que l'accès au dépistage du cancer du col ou du cancer anal était difficile, voire inexistant, dans 81 centres de référence européens VIH importants (traitant chacun plus de 1 000 patients) à travers toute l'Europe, y compris l'Europe de l'Est. Moins de 30 % des patients avaient eu un dépistage du cancer anal et seulement 40 (Europe de l'Est) à 70 % (Europe de l'Ouest/Centrale/Sud) des femmes VIH-positives un dépistage du cancer du col [19]. Cette analyse, ainsi qu'une revue récente incluant 21 publications du monde entier (dont 13 en Afrique subsaharienne) plaident en faveur de l'intégration des structures de dépistage au sein des centres de référence VIH, afin d'augmenter l'accès des PVVIH à ces soins et de renforcer la collaboration et la coordination des soins entre différents spécialistes [20].
Dans la plupart des cas, il est possible de traiter les lésions précancéreuses de haut grade (CIN II et III) en ambulatoire, à l'aide de techniques non invasives, comme la cryothérapie en cas de lésions de petite taille ou la résection à l'anse diathermique qui permet d'éliminer avec succès les lésions précancéreuses dans plus de 90 % des cas. Pour les lésions qui ne peuvent pas être traitées de cette façon, on peut avoir recours à la conisation à froid. Les femmes VIH-positives présentent plus souvent des récidives

de leur dysplasie de haut grade après traitement que les femmes VIH-négatives (66 % des cas *versus* 33 %) et ce d'autant plus que leur virémie VIH n'est pas contrôlée [21].
Alors que le potentiel d'évolution annuelle des lésions précancéreuses de haut grade du col de l'utérus vers le cancer invasif est estimé à 1/80 par an, ce potentiel est estimé à 1/4196 par an pour les lésions précancéreuses de haut grade anales dans la population générale et il atteint 1/377 par an en cas d'infection VIH [22]. Dans une large revue et méta-analyse de 2012, la prévalence des lésions dysplasiques anales de haut grade variait, chez les HSH VIH-positifs, de 23 à 35 % selon les cohortes étudiées, avec une incidence de 2 à 20 % par an [22].
Contrairement au cancer du col, le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses anales n'ont pas encore prouvé leur efficacité à diminuer l'incidence et la mortalité du cancer anal. Des études randomisées sont en cours, notamment NCT01946139 (résultats attendus fin 2019) pour déterminer quelle est la meilleure technique de dépistage parmi la recherche au niveau anal d'HPV HR, la cytologie ou l'anuscopie de haute résolution. Une autre étude randomisée, NCT02135419 (résultats prévus en 2022), compare différents traitements locaux des dysplasies anales de haut grade (AIN II et III).
En attendant les résultats de ces études et en raison de l'incidence et de la mortalité inacceptables de cette pathologie chez les PVVIH, un dépistage des lésions précancéreuses anales devrait être proposé à tout HSH VIH-positif à partir de 25 ans et aux femmes VIH-positives ayant eu d'autres lésions associées à HPV. Une étude coût-bénéfice a montré qu'un dépistage annuel pourrait être bénéfique en termes de qualité de vie chez les HSH VIH-positifs [23]. Cependant, des difficultés techniques et organisationnelles venant s'ajouter aux questions scientifiques sont un frein à l'implémentation de ce dépistage.
Les lésions anales précancéreuses de haut grade sont souvent asymptomatiques mais elles peuvent entraîner prurit, irritation, gêne, ténesme ou saignement qui doivent être recherchés à l'anamnèse. La zone anale doit être inspectée régulièrement par le médecin et un toucher du canal anal peut détecter des cancers de petite taille, donc curables.
La recherche d'une infection par HPV HR au niveau anal n'est pas discriminante car elle est présente chez la plupart des HSH VIH-positifs (73 % *versus* 37 % chez les HSH VIH-négatifs) et donc non spécifique des lésions précancéreuses [22]. La cytologie est un meilleur outil ; cependant, elle est peu spécifique et peut manquer jusqu'à 15-25 % des lésions de haut grade [24] ; elle offre pourtant l'avantage d'être facile, rapide, peu coûteuse et de pouvoir être réalisée par le patient lui-même [25], raison pour laquelle elle est utilisée en dépistage primaire. L'anuscopie à haute résolution est la technique de référence mais elle requiert une formation spécifique du médecin et une solide expérience de pratique. La technique est plus longue et complexe que la colposcopie (repérage des lésions à travers un speculum en plastique transparent puis biopsie des lésions après retrait du speculum), et une étude néerlandaise a montré que la qualité des résultats dépendait de l'expérience de l'opérateur [26]. Enfin, pour les patients, cet examen est moins anodin qu'une colposcopie car la région anale est plus sensible que le col de l'utérus et les biopsies entraînent plus souvent des douleurs, des saignements et des infections.
Le traitement des lésions dysplasiques anales de haut grade se fait soit par application locale d'imiquimod ou de fluorouracile (en cas de lésions externes ou de lésions internes mulifocales ou touchant plus de 50 % de la circonférence du canal anal), ou de techniques ablatives si les lésions sont inférieures à 50 % de la circonférence (photocoagulation au laser, acide trichloroacétique, radiofréquence, etc.).

Diagnostic et traitement des cancers

Le diagnostic de cancer du col doit être évoqué devant des symptômes tels que :
- métrorragies provoquées par les rapports sexuels (principal symptôme) ;
- métrorragies spontanées ;
- saignements inter-menstruels anormaux ;
- dyspareunies ;
- leucorrhées purulentes, malodorantes, parfois striées de sang ;
- douleurs pelviennes.

Le diagnostic se confirme par biopsie du col et doit être complété par un bilan d'extension selon la stadification FIGO (*tableau 1*).

Tableau Classification FIGO 2009 du cancer de col de l'utérus

Classification TNM	Classification FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion du col
Tis	Stade 0	Cancer *in situ*
T1a	Stade IA	Tumeur limitée au col
T1a1	Stade IA1	Profondeur d'invasion ⩽ 3 mm et extension horizontale ⩽ 7 mm
T1a2	Stade IA2	Invasion > 3 mm et < 5 mm, et extension horizontale ⩽ 7 mm
T1b	Stade IB	Tumeur clinique ou tumeur > stade IA
T1b1	Stade 1B1	Diamètre maximal ⩽ 4 cm mesuré à l'IRM
T1b2	Stade 1B2	Diamètre maximal > 4 cm
T2	Stade II	Invasion en dehors du col mais ne touchant pas la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Stade IIA	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétriale
	Stade IIA1	⩽ 4 cm
	Stade IIA2	> 4 cm
T2b	Stade IIB	Atteinte paramétriale évidente
T3	Stade III	Invasion du tiers inférieur du vagin et/ou jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec obstruction urétérale
T3a	Stade IIIA	Fourreau vaginal (1/3 inférieur)
T3b	Stade IIIB	Paramètre jusqu'à la paroi ou obstacle urétéral
T4	Stade IV	
	Stade IVA	Envahissement base vésicale et/ou paroi rectale
M1	Stade IVB	Métastases à distance

Source : [27].

Le traitement du cancer du col est le même que chez les femmes VIH-négatives et repose essentiellement sur la chirurgie aux stades les moins avancés. Des traitements adjuvants par radiothérapie ou chimiothérapie (à base de cisplatine ou fluorouracile) sont proposés en fonction du stade et du risque de récidive post-chirurgie [27].
La chirurgie curative du cancer du col vise à ôter la tumeur primaire et toutes ses extensions en une seule opération. On a également recours à une chirurgie dite palliative pour soulager certains symptômes pénibles en cas d'échec de la radiothérapie ou de complications liées à celle-ci, comme les fistules recto-vaginales et vésico-vaginales.
Le traitement du cancer anal essaie de préserver le sphincter anal et consiste en une radiochimiothérapie à base de fluorouracile-mytomycine.

Prévention et vaccination

Les cancers liés au HPV sont des maladies hautement évitables grâce à la vaccination. Depuis 2006, plusieurs vaccins prophylactiques ont été développés et commercialisés. Ces vaccins sont à base de VLP (*virus like particles*) synthétisées à partir de la protéine L1 de la capside externe des HPV. Ces VLP, ou copies d'enveloppe vide du virus, sont différentes pour chaque génotype et ne contiennent pas de matériel génétique ; elles sont donc non infectieuses.
Il existe un vaccin bivalent (Cervarix® GlaxoSmithKline, protégeant contre les types de HPV 16 et 18 responsables de 70 % des cancers dans la population générale), un vaccin quadrivalent (Gardasil® Merck and Co, protégeant contre les types 6 et 11 responsables des condylomes et contre HPV16/18) et un vaccin 9-valent (Gardasil9® Merck and Co, contre le HPV 6/11 et 16/18/31/33/45/52/58, responsables de 90 % des cancers du col dans la population générale). Le vaccin bivalent contient un adjuvant composé d'un mélange de lipopolysacharide bactérien détoxifié (nommé AS04) ; cet adjuvant permet d'induire une réponse en anticorps 2 à 10 fois plus importante qu'avec le vaccin quadrivalent qui, lui, contient un adjuvant à base d'aluminium ; il n'est cependant pas prouvé que ces titres élevés apportent un bénéfice clinique [28].
Dans les études d'enregistrement de ces vaccins, incluant près de 80 000 personnes âgées de 15 à 26 ans (75 000 femmes et plus de 4 000 hommes dont plus de 1 000 HSH), les trois vaccins ont fait la preuve de leur très grande efficacité (> 80-95 %) à prévenir l'infection par les génotypes d'HPV vaccinaux ainsi que l'apparition de condylomes et de lésions précancéreuses de haut grade induites par les HPV vaccinaux respectifs, principalement au niveau du col et de l'anus. Cependant, ces vaccins ne permettent pas d'empêcher une infection déjà présente, d'où l'importance de vacciner au plus tôt, avant ou au début de la vie sexuelle.
Douze études incluant 2 900 PVVIH de tout âge ont démontré l'excellente immunogénicité, c'est-à-dire la capacité des sujets à produire des anticorps neutralisants après vaccination, par les vaccins principalement quadrivalent (10 études) et bivalent (3 études) [29,30]. Comme pour d'autres vaccins, la production d'anticorps était directement corrélée à un bon contrôle de la charge virale VIH. La tolérance et la sécurité de ces vaccins étaient aussi bonnes chez les PVVIH que dans la population générale. De multiples études à travers le monde ont montré que les PVVIH étaient plus fréquemment infectées avec des génotypes autres que 16 et 18, aussi bien les femmes que les HSH, ce qui orienterait vers le choix d'un vaccin 9-valent [31,32]. Plusieurs études sont actuellement en cours avec le vaccin 9-valent chez des PVVIH (NCT03391921, NCT03525210, NCT03626467).

Une étude américaine d'efficacité clinique (ACTG5298) chez des PVVIH a été prématurément interrompue par manque d'efficacité du vaccin quadrivalent contre l'apparition de lésions de dysplasie de haut grade anal. Cependant, la population de cette étude était âgée (47 ans en médiane), porteuse de dysplasie de haut grade dans 33 % des cas dès le début de l'étude et déjà fortement infectée par de multiples HPV (60 % déjà porteurs d'un des 4 génotypes vaccinaux) avant la vaccination. Cette population n'est donc pas celle qu'il faut viser pour la prévention et d'autres études sont en cours chez des PVVIH plus jeunes, comme NCT01209325 qui vaccine des jeunes hommes VIH-positifs de 13 à 26 ans.
Bien que, dans la population générale, les vaccins s'administrent en deux doses avant 15 ans et trois doses à partir de 15 ans, toutes les études chez les PVVIH ont été réalisées avec trois doses de vaccin (0, 1 ou 2 et 6 mois). Ceci à conduit à ce que toutes les directives (celles de l'EACS pour l'Europe, de l'ACIP pour les États-Unis, de la BHIVA pour le Royaume-Uni et de l'OMS) recommandent la vaccination contre HPV chez les PVVIH à partir de 9 à 12 ans selon les pays, en trois doses quel que soit l'âge et jusqu'à 26 ans compris. La BHIVA, sur la base d'une étude coût-efficacité, recommande aussi de vacciner les HSH jusqu'à 40 ans compris [33]. Des études chez les PVVIH et dans la population générale de plus de 15 ans sont en cours afin de déterminer si deux doses pourraient suffire, ce qui faciliterait la compliance et réduirait les coûts de la vaccination.
Outre la vaccination, la prévention doit associer :
- le conseil et l'éducation à la santé ;
- la sensibilisation contre le tabagisme ;
- une éducation sexuelle ;
- la distribution de préservatifs aux adolescent(e)s sexuellement actif(ve)s.

Conclusion

L'infection à HPV et les lésions cancéreuses associées sont responsables d'une lourde morbi-mortalité des PVVIH dans toutes les régions du monde.
La prévention de ces affections hautement évitables passe par la vaccination dès la préadolescence jusqu'à l'âge adulte inclus et par le dépistage actif des cancers du col et de l'anus, soit dans des structures existantes soit en intégrant ces services au sein des consultations VIH.
Ces interventions représentent une excellente opportunité de sensibiliser la population générale, les patients et les prestataires de soins de santé au risque des cancers liés au HPV.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Bouvard V, Baan R, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.
[2] International Agency for Research on Cancer, WHO. Globocan 2018. Cervix uteri. [Internet]. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf
[3] OMS. Un monde libéré du cancer du col de l'utérus. [Internet]. https://www.who.int/dg/speeches/2018/UNGA-cervical-cancer/fr/

[4] Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, *et al.* Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.

[5] Jaquet A, Odutola M, Ekouevi DK, *et al.* IeDEA West Africa Collaboration. Cancer and HIV infection in referral hospitals from four West African countries. *Cancer Epidemiol* 2015;39:1060-5.

[6] Massad LS, Riester KA, Anastos KM, *et al.* Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:33-41.

[7] Rohner E, Bütikofer L, Schmidlin K, *et al.* Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer* 2019 Jun 19. doi: 10.1002/ijc.32260.

[8] Chinyowa S, Palefsky JM, Chirenje ZM, *et al.* Anal human papillomavirus infection in HIV-positive men and women at two opportunistic infections clinics in Harare, Zimbabwe. *BMC Public Health* 2018;18:1260.

[9] Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu SA, *et al.* Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: A systematic review. *Syst Rev* 2018;7:198.

[10] Ogbonna FS. Knowledge, attitude, and experience of cervical cancer and screening among Sub-saharan African female students in a UK University. *Ann Afr Med* 2017;16:18-23.

[11] Worm SW, Bower M, Reiss P, *et al.* D:A:D Study Group. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study time trends and predictors of survival: A cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:471.

[12] Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, *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;137:2443-53.

[13] Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, *et al.* ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018;5.

[14] Duncan KC, Chan KJ, Chiu CG, *et al.* HAART slows progression to anal cancer in HIV-infected MSM. *AIDS* 2015;29:305-11.

[15] Colón-López V, Shiels MS, Machin M, *et al.* Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:68-75.

[16] Santesso N, Mustafa RA, Schünemann HJ, *et al.* Guideline Support Group. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132:252-8.

[17] Kuhn L, Wang C, Tsai WY, *et al.* Efficacy of human papillomavirus-based screen-and-treat for cervical cancer prevention among HIV-infected women. *AIDS* 2010;24:2553-61.

[18] von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015;1:22-31.

[19] Lazarus JV, Grønborg Laut K, Safreed-Harmon K, *et al.* Disparities in HIV clinic care across Europe: Findings from the EuroSIDA clinic survey. *BMC Infect Dis* 2016;16:335.

[20] Sigfrid L, Murphy G, Haldane V, *et al.* Integrating cervical cancer with HIV healthcare services: A systematic review. *PLoS One* 2017;12.

[21] Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, *et al.* Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: A study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol* 2005;96:112-8.

[22] Machalek DA, Poynten M, Jin F, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:487-500.

[23] Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, *et al.* The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999;281:1822.

[24] Panther LA, Wagner K, Proper J, *et al.* High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: Inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis* 2004;38:1490.

[25] Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, *et al.* Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:915.

[26] Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, *et al.* Detection rate of high-grade squamous intraepithelial lesions as a quality assurance metric for high-resolution anuscopy in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum* 2018;61:780-6.

[27] Organisation Mondiale de la Santé. La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. 2e ed. Genève : OMS, 2017. 446 p. [Internet] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/fr/

[28] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-19.

[29] Levin M, Moscicki A, Song L, *and al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (Type 6, 11, 16 and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197-204.

[30] Denny L, Hendricks B, Gordon C, *et al.* Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine* 2013 ;31:5745-53.

[31] Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, *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;30:425-33.

[32] Sahasrabuddhe VV, Castle PE, Follansbee S, *et al.* Human papillomavirus genotype attribution and estimation of preventable fraction of anal intraepithelial neoplasia cases among HIV-infected men who have sex with men. *J Infect Dis* 2013;207: 392-401.

[33] Lin A, Ong KJ, Hobbelen P, *et al.* Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2017;64:580-8.

Aspects psychosociaux de la vie avec le VIH

Coordination : Bruno Spire, Françoise Linard

Du partage du statut sérologique au vécu du stigmate

Marie Préau

Qu'il s'agisse du statut de malade ou d'usager, de l'homosexualité ou de la toxicomanie, des relations à l'institution médicale, de la responsabilité des pouvoirs publics dans la maîtrise de l'épidémie, l'infection par le VIH/sida a joué un rôle de révélateur social. En laissant les pouvoirs et les savoirs démunis et en mettant à l'épreuve les pratiques de santé, les théories médicales et les visions politiques, l'épidémie a révélé tout un pan de la société relatif à la place des personnes concernées, aux associations ainsi qu'aux interactions soignants-soignés. De fait, l'ensemble des travaux menés auprès des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ne peut se décontextualiser de l'histoire de la découverte du virus, de l'évolution de sa prise en charge et de l'ensemble des bouleversements sociaux qui y sont associés (cf. chapitre *« VIH et santé mondiale »*). La prise en charge du VIH s'inscrit dans une histoire ancrée socialement qui a eu un impact bien au-delà d'elle-même. Les combats humains, éthiques et sociaux ont ainsi orienté les points névralgiques sur lesquels se sont concentrés soignants, PVVIH et associations. Les travaux relatifs à l'annonce ont traversé les grandes époques de la prise en charge du VIH, sans pour autant que les politiques de santé publique correspondantes soient réellement modifiées. L'enjeu du dépistage apparaît comme la préoccupation principale. Par exemple, la mise à disposition de *home-tests* constitue en soi un élément d'information, soulignant à quel point le dépistage en tant que tel demeure essentiel. Les enjeux majeurs pour les PVVIH concernent donc la vie avec le VIH et l'ensemble de ses répercussions dans divers domaines.

L'annonce et les bouleversements qu'elle produit

L'entrée dans la maladie chronique requiert, de façon générale, une adaptation continue à l'organisation spécifique des traitements, des suivis médicaux, de sa prise en charge au sens large. En effet, la chronicité impose une représentation de soi comme individu autonome et dicté par un suivi médical pour lequel la personne est elle-même actrice de ses propres soins. Dans le cas du VIH/sida, le système de prise en charge peut être très étendu et complexe, avec souvent de nombreux intervenants (médecins hospitaliers et libéraux de spécialités diverses, mais aussi psychologues, médiateurs, travailleurs sociaux…) qui se répartissent les tâches, de façon plus ou moins organisée. Il intègre des fonctions préventives et pédagogiques, afin que les PVVIH puissent devenir autonomes dans leur prise en charge. Ainsi, la gestion de la maladie amène les PVVIH à acquérir une nouvelle identité, qui peut aussi devenir un véritable travail, sinon un métier pour certains [1], nécessitant des compétences variées.

Toutes ces spécificités permettent de considérer ces situations de maladie comme des situations « bio-psycho-socio-médicales », marquées aussi par le fait que les PVVIH vivent au milieu des non-PVVIH. En effet, être infecté par le VIH c'est tenter de se conformer au rôle de « PVVIH » exigé par les règles médicales, mais aussi communautaires, plus ou moins en vigueur. En posant un diagnostic, la médecine réunit des individus

sous une identité pathologique et dans un espace spécialisé de prise en charge. Si la préoccupation demeure le fait d'être soigné, de contrôler le virus, le rendre indétectable et augmenter ses CD4, la complexité du système de soin et les conditions de la vie courante contraignent à diverses stratégies d'adaptation, à l'apprentissage des rapports à la médecine. Ces apprentissages concernent tout autant le suivi médical, les relations médecin-malade, les thérapeutiques, les sources d'information, d'aide ou de soutien et se font sur des durées longues. C'est toute une série de compétences qu'il s'agit d'acquérir, et ces compétences sont les ressources qui permettent de participer aux décisions thérapeutiques dans le cadre d'une coopération avec le médecin. Ce travail actif d'auto-soignant, soutenu (ou non) par l'entourage plus ou moins proche, comporte des phases d'équilibre et de décompensation.

La prise en charge du VIH est entrée dans une phase de « normalisation » depuis les années 1990 [2]. Ce terme renvoie au sentiment d'urgence des premières années, alimenté par des prévisions catastrophiques et qui a permis une mobilisation inédite des acteurs politiques, des associations et des personnes atteintes elles-mêmes pour parvenir à des avancées spectaculaires dans le domaine de la prévention comme dans les soins [3]. Ce processus de normalisation s'est accompagné, en partie, d'un retour au premier plan, avec l'arrivée des thérapies antirétrovirales efficaces et du phénomène de chronicisation de l'infection, du pouvoir biomédical dans la prise en charge. Mais l'infection au VIH n'est pas une maladie chronique comme les autres, car d'une part cette infection est transmissible, ce qui suppose que les PVVIH se plient aux injonctions de la prévention secondaire ou, plus récemment, du contrôle de leur charge virale, et d'autre part, elle génère des expériences de discrimination ayant de nombreuses répercussions sur le vécu, les attitudes et les comportements des personnes.

Par ailleurs, comme pour toute pathologie chronique, l'infection par le VIH existe dans l'espace social, ce qui impacte les personnes concernées. La question qui se pose nécessairement concerne le regard de la société sur les PVVIH. Malheureusement, cette question reste problématique, puisqu'il demeure toujours extrêmement délicat d'annoncer sa séropositivité. Les enquêtes en population générale continuent de souligner le tabou et les comportements de discrimination associés au statut de séropositif. Par ailleurs, même si l'on constate une évolution sensible de la connaissance de la maladie, la compréhension des mécanismes de transmission reste toujours incomplète. De ce fait, on note de la part des PVVIH de nombreuses pratiques de contournement qui découlent de stratégies employées pour maîtriser le secret sur leur maladie.

Stigmatisation et VIH

Les processus de stigmatisation associés à la maladie dépendent d'une part des incapacités, du « marquage corporel », de la perte de contrôle ou de la rupture des interactions sociales que peut entraîner l'infection et, d'autre part, de l'estimation qui peut être faite quant à la part de responsabilités que la personne a dans sa propre contamination. Cette évaluation s'opère à travers des filtres cognitifs ou des stéréotypes qui influencent la confrontation à différentes pathologies et interviennent dans l'explication des conduites ou de ce qui arrive à soi et à autrui. Les individus ont tendance à considérer que les personnes sont responsables de leur sort et de ce qu'elles font. La présomption d'un comportement irresponsable s'accompagne de l'attribution d'une « personnalité irresponsable ». Ainsi, l'infection VIH peut être source de catégorisation sociale, d'attribution causale et de stigmatisation. Le fait d'être infecté par le VIH amène

à former un espace commun de pratiques et de relations sociales : espace d'autant plus spécifique que la perception d'être discrédité (ou discréditable) renforce le sentiment d'appartenir à un monde social à part.

Le stigmate et la discrimination, bien que distincts, sont des questions étroitement liées qui demeurent parmi les aspects les plus mal compris de l'épidémie. Cette incompréhension serait en partie attribuable à la complexité de ces deux questions, mais le manque de connaissance est avant tout le fruit des insuffisances des instruments et de la méthodologie utilisés pour les analyser. L'un des nombreux problèmes auxquels se heurtent les chercheurs est de définir de manière claire le plus complexe de ces deux éléments, le stigmate social. En effet, bien que certaines attitudes nuisibles soient aisément identifiables, d'autres demeurent cachées. Le stigmate est souvent lié aux attitudes des gens les uns par rapport aux autres, si l'on se réfère à sa définition première qui est celle d'une marque sur le corps représentant une souillure plus profonde de la personne. Selon Goffman, ce terme fait généralement référence à des « *caractéristiques indésirables* » qui ne « *correspondent pas à notre idée reçue de ce qu'un type de personne doit être* » [4].

La discrimination se concentre sur les actes, les traitements et les politiques qui découlent de telles attitudes, et qui constituent parfois une violation des droits des PVVIH et de leurs proches. Ce terme fait référence à toute forme de distinction, de restriction ou d'exclusion dont une personne peut faire l'objet en raison d'une caractéristique personnelle inhérente.

La simple évaluation de l'ampleur du problème que représente le stigmate dû au sida et la discrimination qui en résulte est d'une grande difficulté. Ainsi, le Programme commun des Nations unies sur le VIH (ONUSIDA) décrit le stigmate comme « *le phénomène le plus intangible* [5] » . Et bien qu'il existe de nombreux programmes de prévention et de soins qui cherchent à atténuer ces attitudes négatives, pratiquement aucun d'entre eux, toujours selon l'ONUSIDA, ne dispose d'une méthode fiable qui permette de mesurer les effets nocifs du stigmate et de la discrimination. La majeure partie des efforts de recherche a pour le moment tenté avant tout de définir le problème.

Le stigmate dû à l'infection par le VIH se nourrit des relations de pouvoir bien établies au sein des sociétés. Ainsi, il serait à la fois source et produit de l'inégalité sociale et trouverait ses racines aux tréfonds de la structure sociale dans son ensemble et dans les normes et valeurs régissant notre quotidien. Il provoquerait la dévalorisation et la honte de certains groupes, donnant à d'autres un sentiment de supériorité [5].

Les comportements de stigmatisation sont d'autant plus importants à documenter et à combattre qu'ils peuvent avoir des conséquences sur la santé à un niveau individuel, mais aussi à un niveau plus sociétal, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Le stigmate a été montré comme associé à une dégradation de la qualité de vie mentale, voire de la santé mentale, mais aussi à des difficultés d'observance thérapeutique et de qualité de vie physique. Il a été mis en évidence, dans d'autres contextes que celui de la France, que la stigmatisation, à savoir la perception d'avoir été discriminé du fait même de sa séropositivité, est associée à une QDV (qualité de vie) mentale et une QDV physique dégradées. La principale limite de ces données est due à l'imprécision des questions sur ces thèmes. Souvent limitées à une seule question dans les enquêtes, les formes de discrimination et l'intensité de la stigmatisation ont rarement fait l'objet d'une description fine s'appuyant sur des méthodes quantitatives.

Par ailleurs, un raccourci souvent bien trop rapide est proposé entre stigmate et révélation du statut, alors qu'il s'agit de questions bien différentes. En ce sens, la problématique du partage du statut est souvent réduite à la question de la stigmatisation

et des discriminations, alors que d'autres déterminants individuels, psychosociaux et environnementaux entrent en jeu dans le choix et la capacité des personnes à dire ou à ne pas dire leur statut sérologique. Ainsi, selon les cibles du partage, les lieux et temps d'annonce, l'orientation sexuelle et le mode de contamination, l'ensemble de ces facteurs apparaissent comme autant de déterminants du phénomène de partage du statut. Sur le terrain, malgré l'importance du problème, peu de réponses ont été développées et étudiées pour aider les personnes à faire face à ces difficultés.

Le partage du statut sérologique : un enjeu récurrent

Cette notion de partage du statut sérologique renvoie à des terminologies et des actions différentes. En effet, le partage du statut sérologique est souvent défini comme le fait de dévoiler son statut sérologique à un tiers qui peut être un proche, un partenaire sexuel, un ami ou encore un collègue. Cette conception binaire (a dit/n'a pas dit) n'est pas tout à fait opérante, car elle ne permet pas d'envisager le partage du statut comme un phénomène complexe. De plus, il apparaît important de pouvoir distinguer les typologies du partage de statut sérologique : « volontaire », « involontaire » (défini comme l'échec de la dissimulation), « secondaire » (la révélation, qui peut être programmée ou pas, du statut sérologique par un tiers) ou encore « sélectif » (le fait de choisir de dire à certaines personnes et pas d'autres). Sur le terrain, le recueil d'expériences des PVVIH fait apparaître des formes multiples de partage du statut sérologique, parmi lesquelles les ruptures de confidentialité et les révélations forcées. Les terminologies sont multiples pour parler du partage sérologique de « confidentialité partagée ». Certains parlent aussi de « sortie de la clandestinité » dans le cadre d'un témoignage public. D'autres termes plus neutres sont mobilisés, comme « le partage », la « révélation », « l'annonce » ou « l'information ».

Les travaux théoriques sur la révélation de la séropositivité mettent en évidence deux objectifs principaux du dévoilement. D'une part, il est perçu comme une fonction d'échange social et, d'autre part, le fait de dévoiler cette information devrait générer un sentiment d'empathie chez l'interlocuteur. Ainsi, une théorie fonctionnelle du dévoilement a été proposée [6], selon laquelle les sujets seraient amenés à dévoiler leur statut pour cinq raisons : l'expression de soi, l'auto-clarification, la validation sociale, le développement des relations sociales et le contrôle social. Le principal apport de cette théorie réside dans le fait qu'elle définit le dévoilement comme un comportement stratégique adopté par celui qui souhaite révéler un élément secret. Les mécanismes sous-jacents au processus de dévoilement tiennent une première explication dans le « modèle de décision du dévoilement » [6] selon lequel l'individu va évaluer l'utilité subjective des bénéfices possibles par rapport aux risques encourus, ceci déterminant la cible, à savoir la personne à informer, et la manière de dévoiler. L'étude des risques inhérents à toutes formes de dévoilement a permis d'identifier quatre types de risques : le rejet par l'auditeur, la réduction de son autonomie et de son intégrité personnelle, une perte du sentiment d'auto-efficacité et la possibilité que la personne qui reçoit l'information soit gênée, embarrassée.

Par ailleurs, selon la théorie de la progression de la maladie, les PVVIH dévoileraient leur statut lors de l'apparition des symptômes, qui engendre une difficulté à tenir le secret. Il en est de même lors des événements médicaux, notamment ceux qui nécessitent des hospitalisations. Cependant, d'autres données ont mis en évidence le fait que le temps écoulé depuis l'annonce de la séropositivité et le stade de la maladie ne sont pas associés au dévoilement [7].

Concernant les taux de partage du statut sérologique et les personnes avec qui l'information est partagée, les données recueillies dans des pays du Nord montrent que la majorité des PVVIH ont partagé leur statut sérologique avec au moins une personne de leur entourage ainsi qu'avec leur partenaire sexuel stable. Au sein de la famille, la révélation est plus fréquente à la mère et/ou à la sœur qu'au père et/ou au frère [8,9]. Si les taux de partage des femmes avec leur famille et leurs amis avoisinent ceux des hommes, des différences ont été observées dans plusieurs études en fonction de l'origine culturelle, suggérant notamment que la peur du rejet et des conséquences du partage serait plus grande chez les Africains hétérosexuels que chez les gays blancs dans les pays du Nord. Par ailleurs, il apparaît des différences culturelles dans le type de personnes avec lesquelles le statut est partagé. En effet, dans les pays de l'Ouest et du Nord, le partage se fait davantage en direction des ami(e)s alors que, dans les pays africains, la famille est plus fréquemment mise au courant en premier. Ces données plaident pour l'extension des zones géographiques de recherche, puisque certaines zones restent très clairement sous-investiguées.

Un nombre croissant d'études s'intéresse à la question du partage du statut sérologique avec l'enfant affecté ou/et infecté (s'agissant du statut de ses parents, mais également du sien). C'est notamment le cas dans les contextes africains, où le taux de couverture des programmes de prévention de la transmission mère-enfant (PTME) reste faible. Cela dit, il est important de souligner que les actions de PTME mises en place dans divers pays africains, à destination des femmes notamment, semblent avoir eu un effet non négligeable sur le partage du statut. En effet, il apparaîtrait que davantage de femmes choisissent de partager leur statut sérologique avec le partenaire, et cela serait notamment lié à une prise de conscience de la nécessité de protéger la santé du partenaire. Notons que le partage du statut est associé, chez les femmes, au fait d'être marié et en cohabitation.

Dans la littérature, les axes de recherche sur le partage du statut avec les partenaires sexuels, stables ou occasionnels, visent notamment à éclairer la prise de décision politique en matière de stratégies de prévention. Les résultats des études menées jusqu'à maintenant ne sont pas toujours concordantes. Selon certaines, le partage du statut sérologique favoriserait l'utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels. Pour d'autres, la question du partage est complexe et des facteurs comme le statut perçu du partenaire, le type d'activité sexuelle et la charge virale peuvent être impliqués dans la décision de révéler sa séropositivité et ne seraient pas systématiquement associés à une réduction des prises de risque. Dans plusieurs études, le non-partage du statut sérologique avec les partenaires sexuels a été observé dans une minorité substantielle de partenariats sexuels. Il est souvent lié à la peur du rejet, à des sentiments de honte, au désir de maintenir le secret ou à la protection systématique des rapports sexuels qui écarte le besoin de dévoilement.

Historiquement, dans des contextes hétérogènes d'accessibilité des traitements, le partage du statut sérologique a d'abord été perçu comme associé à la progression de la maladie et à sa visibilité. Par la suite, il a été envisagé comme le résultat d'un arbitrage entre coûts et bénéfices liés au fait de révéler ou non sa séropositivité. Il est souvent présenté comme une arme à double-tranchant : s'il peut s'accompagner de bénéfices importants pour les PVVIH en termes de soutien social et émotionnel et leur permettre un meilleur accès aux services de prévention, de traitement et de réduction de la transmission mère-enfant, il peut aussi être à l'origine de discriminations ainsi que de perte de soutien économique et social. Dans certains contextes, le partage peut aller jusqu'au témoignage public, outil de communication important et qui peut être

considéré comme une stratégie d'intervention sociale et culturelle en ce qu'il peut favoriser le pouvoir d'agir, la participation citoyenne et l'inclusion sociale.
Le programme de recherche ANRS Partages (http://www.coalitionplus.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/08/partagesfr.pdf) avait pour objectif principal d'appréhender les facteurs associés au partage du statut sérologique chez les PVVIH issues de files actives associatives dans cinq pays représentant des contextes divers (Mali, Maroc, République du Congo, Équateur, Roumanie). L'hypothèse générale de cette étude était fondée sur l'idée selon laquelle le partage du statut repose sur un phénomène global, complexe, circonstanciel et dynamique, influencé par différents déterminants. Dans de nombreux travaux, les divers déterminants possibles associés au partage du statut sérologique ont été interrogés individuellement, ce qui n'a pas permis d'envisager le partage du statut comme un processus global de décision (ou de non-décision).
Les travaux de Leventhal sur les représentations de la maladie ont montré à plusieurs reprises dans quelle mesure les différentes dimensions des représentations collectives pouvaient influencer les comportements individuels de santé, et par conséquent, ceux relatifs à la révélation ou non de la séropositivité [10]. Selon l'approche cognitive, l'individu construit des représentations du monde extérieur, internes et personnelles, qui reflètent sa compréhension de ses expériences passées et vont ensuite être utilisées pour interpréter les nouvelles expériences et planifier son comportement de réponse. Plusieurs auteurs ont mis au point des modèles, notamment Leventhal avec son modèle d'autorégulation. Selon ce modèle (non spécifique au contexte du VIH), les PVVIH construisent une représentation cognitive et une représentation émotionnelle de leur maladie basée sur les informations auxquelles ils ont accès, afin de lui donner un sens et de mieux la gérer. Ce modèle se fonde sur trois postulats de base. Le premier consiste à penser l'individu comme un agent actif de la résolution de son problème, qui va chercher à le comprendre afin de se donner les moyens de diminuer l'écart entre son état actuel de santé et celui auquel il aspire. Le deuxième postulat est que la représentation de l'infection VIH construite par l'individu va guider son adaptation à cette dernière, le conduisant à procéder à l'évaluation de l'efficacité des stratégies d'adaptation mises en place. Ce mécanisme de *feed-back* permanent confère au modèle sa dynamique : grâce à ce *feed-back*, les informations perçues par le patient seraient continuellement mises à jour. Enfin, le troisième postulat indique que la représentation de la maladie est propre à chacun et ne peut pas correspondre à la réalité médicale. Ce sont des représentations profanes, socialement déterminées, qui s'élaborent à partir des valeurs et de la culture de la PVVIH concernée.
Plusieurs facteurs sociodémographiques ont été investigués jusqu'ici : ainsi, un âge plus avancé ou le fait d'être une femme sont plus fréquemment associés à la révélation de sa séropositivité. Le statut socioéconomique apparaît aussi comme prédictif de la révélation du statut, plus particulièrement le mariage et la cohabitation. Outre ces caractéristiques, d'autres déterminants semblent liés à la révélation du statut, comme l'estime de soi [11] ou encore le fait d'avoir des croyances religieuses.
Les données issues de l'étude ANRS Partages ont permis de répondre à la question de recherche principale, qui visait à mieux appréhender le processus de partage du statut sérologique et cela en fonction des cibles de partage (partenaire(s), parents, famille, amis, collègues, instances religieuses…) mais aussi des modes de partage (direct, indirect, supposé). Ces données ont permis de mettre en évidence des profils individuels validés sur les données globales regroupant les cinq pays enquêtés et d'identifier les facteurs associés au partage avec le partenaire sexuel et les autres cibles du partage [12]. Ces résultats, au-delà de leur intérêt intrinsèque, permettent

de disposer des informations nécessaires à l'investigation du partage du statut en évitant une approche limitée par le nombre de questions. De la même façon, la question du regret d'avoir révélé sa séropositivité a pu être travaillée dans un contexte international [13]. Ainsi, les femmes, les personnes qui se sont senties stigmatisées sur leur lieu de travail, ou en situation précaire, ou ayant une faible estime de soi ou encore celles qui se considèrent isolées et seules, sont plus nombreuses à considérer que le fait de révéler leur séropositivité a été une erreur. Par la suite, des analyses par pays ont permis de mettre en évidence notamment les facteurs associés au partage avec le ou les partenaires, tels que la qualité de vie sexuelle, l'arrêt de la vie sexuelle ou encore l'accès au dépistage, tout en tenant compte des spécificités de chacun des contextes culturels appréhendés [14].

À la suite des travaux menés autour de l'étude ANRS Partages, l'un des pays participants, le Mali, a souhaité aller plus loin à travers la mise en place d'une recherche communautaire interventionnelle : l'étude Gundo-So. Il s'est agi de mettre en place puis d'évaluer les effets, à court et moyen termes, d'un programme de renforcement de capacités portant sur la gestion du statut sérologique pour les femmes vivant avec le VIH, sur le « poids du secret ». En effet, ANRS Partages a permis de mettre en évidence les bénéfices du partage, mais aussi de nombreuses conséquences négatives. À cela s'est ajoutée la question des rapports de genre, en particulier au Mali, où les femmes sont dépendantes économiquement et ont un pouvoir limité dans les prises de décision et où la législation malienne, depuis 2006, oblige les PVVIH à informer de leur statut leur conjoint/partenaire(s) sexuel(s) dans les 6 semaines suivant le diagnostic. En pratique, cette loi est peu appliquée, mais elle soulève le caractère sensible de ces enjeux et génère des craintes parmi les personnes concernées. Dans ce contexte, pour accompagner les femmes, un programme de renforcement des capacités (Gundo-So) a été mis en place par ARCAD-SIDA et ses partenaires. Issu d'un programme québécois, ce programme vise à outiller les femmes afin qu'elles puissent prendre des décisions éclairées sur le partage ou le secret dans leurs différents contextes de vie et qu'elles identifient des stratégies à mettre en œuvre selon leur décision de partage/secret, ainsi que pour en gérer les conséquences. Toujours fondées sur une approche communautaire, les premières évaluations du programme ont montré des effets positifs tant sur sa mise en œuvre que sur ses conséquences directes et plus facilement mesurables auprès des femmes qui ont pu y participer [15].

Conclusion et perspectives

Comme pour toutes les pathologies chroniques, la vie avec le VIH s'inscrit dans des trajectoires et des parcours de vie qui amènent nécessairement à des adaptations multiples au gré des réactions mentales, physiques et psychosociales face à l'infection. De fait, tout comme pour l'observance aux traitements, la vie en tant que PVVIH est dynamique et évolutive.

Par ailleurs, le contexte de la prise en charge de l'infection VIH conduit nécessairement à des évolutions dans les grandes étapes de la vie. Le concept même de *Treatment as Prevention* peut amener à reformuler certains questionnements sur la révélation du statut sérologique. Là où les couples séro-différents, par exemple, étaient confrontés à certaines difficultés, les choses peuvent se jouer parfois un peu différemment et permettre à certaines PVVIH de ne pas révéler systématiquement leur statut sérologique.

D'un point de vue international, les stratégies à grande échelle de formation à la révélation de son statut sérologique laissent place à d'autres stratégies qui visent surtout à optimiser la qualité de vie des PVVIH.
Enfin, les enjeux de notifications, largement mises en place dans certains contextes et vers lesquelles la France s'oriente peu à peu, amènent nécessairement à revoir la question du partage du statut. L'appui extérieur pour annoncer sa séropositivité, inenvisageable jusqu'à présent dans notre contexte culturel, risque d'amener nécessairement à repositionner la question du partage chez nombre de PVVIH.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Herzlich C. Représentations sociales de la santé et de la maladie et leur dynamique dans le champ social. In : W. Doise & A. Palmonari (Eds.). L'étude des représentations sociales. Neuchatel: Delachaux et Niestlé, 1986. pp. 157-170.

[2] Rosenbrock R, Dubois-Arber F, Moers M, *et al.* The normalization of AIDS in Western European countries. *Soc Sci Med* 2000;50:1607-29.

[3] Barbot J. Les malades en mouvement : la médecine à l'épreuve du sida. Paris: Balland, 2002. 307 p.

[4] Goffman E. Stigma: Notes on the management of spoiled identity. New Jersey: Prentice-Hall, 1963.

[5] ONUSIDA & OMS. Fighting HIV-related intolerance: Exposing the links between racism, stigma and discrimination. Genève: ONUSIDA/OMS, 2002.

[6] Omarzu J. A disclosure decision model: Determining how and when individuals will self-disclose. *Personality and Social Psychology Review* 2000;4:174-85.

[7] Simoni JM, Davis ML, Drossman JA, *et al.* Mothers with HIV/AIDS and their children: Disclosure and guardianship issues. *Women Health* 2000;31:39-54.

[8] Serovich JM. A test of two HIV disclosure theories. *AIDS Educ Prev* 2001;13:355-64.

[9] Kalichman SC, Rompa D. HIV treatment adherence and unprotected sex practices in people receiving antiretroviral therapy. *Sex Transm Infect* 2003;79:59-61.

[10] Leventhal H, Meyer D. Nerenz DR. The common sense representation of illness danger. In: Rachman S (Ed.). Contributions to medical psychology. New-York: Pergamon Press, 1980. pp. 17-30.

[11] Bernier A, Benmoussa A, Hilali MK, *et al.* Self-esteem and HIV infection in Morocco: Associated factors among people living with HIV – Results from a community-based study. *Community Ment Health J* 2019 ;55:1402-10.

[12] Préau M, Beaulieu-Prévost D, Henry E, *et al.* HIV serostatus disclosure: Development and validation of indicators considering target and modality. Results from a community-based research in 5 countries. *Soc Sci Med* 2015;146:137-46.

[13] Henry E, Bernier A, Lazar F, *et al.* Partages study group. "Was it a mistake to tell others that you are infected with HIV?": factors associated with regret following HIV disclosure among people living with HIV in five countries (Mali, Morocco, Democratic Republic of the Congo, Ecuador and Romania). Results from a community-based research. *AIDS Behav* 2015;19:311-21.

[14] Bernier A, Lefèvre M, Henry E, *et al.* HIV seropositivity and sexuality: Cessation of sexual relations among men and women living with HIV in five countries. *AIDS Care* 2016;28 Suppl 1:26-31.

[15] Bernier A, Yattassaye A, Beaulieu-Prévost D, *et al.* Empowering Malian women living with HIV regarding serostatus disclosure management: Short-term effects of a community-based intervention. *Patient Educ Couns* 2018;101:248-55.

Vivre avec le VIH, immigré, africain en France : l'enquête Parcours

Annabel Desgrées du Loû, Anne Gosselin, Julie Pannetier

Introduction

En Europe, les immigrés forment le deuxième groupe de population le plus touché par l'épidémie de VIH, après les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) [1]. En France, parmi les immigrés ce sont ceux d'Afrique subsaharienne qui sont particulièrement concernés : ils représentaient 31 % des nouveaux diagnostics en 2013 [2]. Plusieurs questions se posent sur les liens entre le VIH et le parcours migratoire. Tout d'abord celle de la place du diagnostic par rapport à la migration : les immigrés vivant avec le VIH ont-ils appris leur diagnostic avant la migration et sont-ils venus en France pour se faire soigner ou, au contraire, ont-ils découvert une fois arrivés en France qu'ils étaient porteurs du VIH ? Le moment de l'infection par rapport à la migration est aussi une question importante : les Africains vivant avec le VIH en Europe ont-ils été infectés en Afrique, comme on le pense bien souvent, puisque c'est là que l'épidémie est la plus développée ? Ou, au contraire, ont-ils été infectés après leur migration, dans le pays où ils se sont installés ? Enfin, quel est l'impact d'un diagnostic VIH en termes d'accès aux soins, mais aussi dans ses retentissements sur tous les domaines de la vie (famille, logement, travail, bien être…) quand on est immigré ?
L'enquête ANRS Vespa, menée en 2003 puis 2010 auprès de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France a montré que, parmi elles, les immigrés africains étaient plus précaires, plus souvent sans logement stable et au chômage que les autres [3]. Pour mieux comprendre en quoi ces difficultés vécues par les Africains vivant avec le VIH sont dues à la maladie ou au fait d'être immigré, quel est l'impact du VIH sur des vies marquées par la migration et quelles sont les spécificités de la vie avec le VIH quand on est immigré, l'enquête ANRS Parcours a été menée en 2012-2013 auprès d'un large échantillon d'immigrés africains vivant en Île-de-France.

L'enquête Parcours : présentation et méthodologie

L'enquête a été menée en Île-de-France, où résident 60 % des immigrés africains vivant en France. Pour pouvoir comparer des immigrés subsahariens vivant avec le VIH avec d'autres non infectés par ce virus, trois groupes ont été constitués : un groupe de personnes vivant avec le VIH, un groupe vivant avec une hépatite B chronique (infection VHB présentant plusieurs points communs avec le VIH, mais avec des conséquences sociales très différentes) et un groupe n'ayant aucune de ces deux infections. Pour chaque groupe, le recrutement des enquêtés s'est fait au sein de structures de santé tirées au sort : 24 services hospitaliers de prise en charge du VIH, 20 structures de prise en charge de l'hépatite B (dont 17 services hospitaliers) et 30 structures de médecine générale (centres de santé, permanences d'accès aux soins de santé (Pass), centres

d'accueil, de soins et d'orientation (Caso) de Médecins du Monde, Comede). Au total, environ 2 500 personnes nées en Afrique subsaharienne ont été interrogées. Avec le support d'une grille de datation, des enquêteurs les ont aidées à raconter et dater les évènements survenus tout au long de leur vie, avant et après la migration, de façon à reconstituer leurs histoires résidentielles, familiales et relationnelles, professionnelles, l'historique des dépistages, des hospitalisations et des traitements, ainsi que l'historique de leurs titres de séjours à partir de l'arrivée en France. Grâce à ce recueil d'information dit biographique et rétrospectif, complété par le recueil de quelques informations médicales dans les structures de santé, il a ensuite été possible d'analyser de façon quantitative et statistique l'enchaînement des différents évènements de vie et l'articulation des moments-clés de l'histoire du VIH (exposition aux risques sexuels – dépistages – diagnostic – mise sous traitement) avec les situations de vie avant et après la migration.

Dans ce chapitre nous ne présenterons pas les résultats concernant le groupe porteur d'une hépatite B chronique, pour simplifier le propos. Tous les résultats de l'enquête, y compris ceux concernant le groupe vivant avec une hépatite B chronique, sont rassemblés dans un ouvrage de synthèse [4].

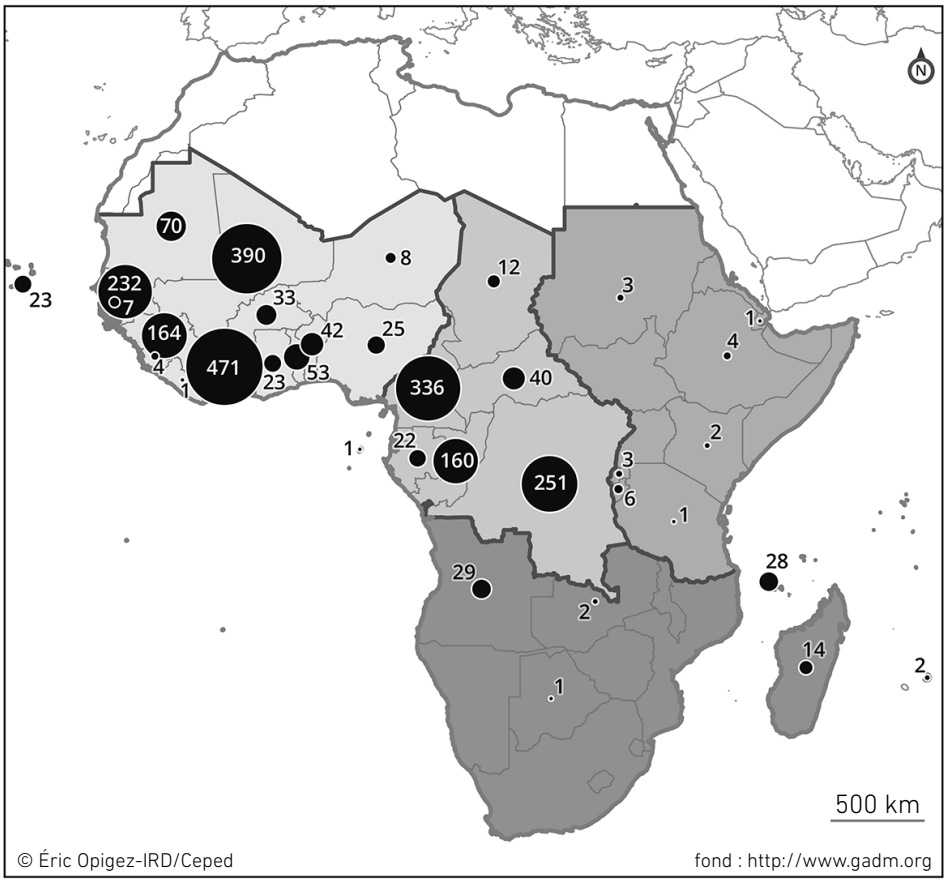
Situation à l'arrivée en France. Les immigrés africains sont-ils venus en France pour se faire soigner ?

La *figure 1* montre la répartition de la population enquêtée selon les pays de naissance : l'Afrique subsaharienne est représentée dans son ensemble, avec une plus forte représentation des pays qui ont été des colonies françaises, à l'image des flux migratoires de l'Afrique vers la France. La période d'arrivée en France varie beaucoup dans l'enquête, avec des personnes arrivées entre 1972 et 2013.

Les raisons déclarées de la migration diffèrent entre hommes et femmes (*tableau 1*). Les hommes sont, plus souvent que les femmes, venus en France chercher du travail ; les femmes sont plus souvent venues pour rejoindre un conjoint ou de la famille. Cela entraîne des situations conjugales différentes à l'arrivée entre hommes et femmes, les hommes arrivant plus souvent célibataires ou en couple dit « transnational », c'est-à-dire que leur conjointe est restée au pays. Une part non négligeable des personnes enquêtées déclare être venue en France pour fuir un pays où elles se sentaient menacées (soit du fait de la situation politique ou militaire dans le pays, soit pour des raisons familiales ou personnelles : mariages forcés, excision, etc.). Dans le groupe VIH cela représente 18 % des hommes et 10 % des femmes, et cette proportion augmente avec le temps chez les femmes : parmi celles arrivées depuis 2005, environ une sur cinq dit être venue pour fuir des menaces dans son pays.

La migration pour raisons de santé est la moins fréquente : même dans le groupe VIH, seuls 9 % des hommes et des femmes disent être venus en France pour raison de santé (sans précision du type de problème de santé), et cela est corroboré par la proportion de ceux dont le diagnostic VIH n'a été posé qu'après leur arrivée en France. Chez les hommes comme chez les femmes vivant avec le VIH, 90 % n'ont appris leur infection qu'après l'arrivée en France. L'infection VIH n'est donc pas, dans la très grande majorité des cas, la raison pour laquelle ces personnes sont arrivées en France.

Figure 1 Répartition des personnes enquêtées en Île-de-France selon leur pays d'origine. Enquête ANRS Parcours 2012-2013



Une installation difficile et qui prend du temps

Malgré la diversité des raisons de la migration et des niveaux d'éducation, les expériences de précarité au moment de l'arrivée sont très fréquentes. Dans le groupe de référence, non infecté par le VIH ou le VHB, 22 % des hommes et 12 % des femmes n'avaient pas de logement stable à l'arrivée et près de la moitié ont été hébergés par des amis ou de la famille. La précarité administrative est très élevée : près de la moitié des hommes et un tiers des femmes ont connu une période sans titre de séjour à leur arrivée en France, et un peu plus d'un tiers n'avaient que des autorisations provisoires de séjour. On retrouve là une observation faite dans d'autres enquêtes : les contraintes fortes sur l'accès au droit au séjour dans le système français créent de l'irrégularité, même parmi les personnes entrées régulièrement sur le territoire [5]. Enfin, la proportion de personnes sans emploi l'année de l'arrivée est élevée : 26 % des hommes et 50 % des femmes [6].

Tableau 1 Description de la population enquêtée – Groupe VIH et groupe de référence (non diagnostiqué VIH, centres de santé généralistes). Enquête ANRS Parcours, 2012-2013

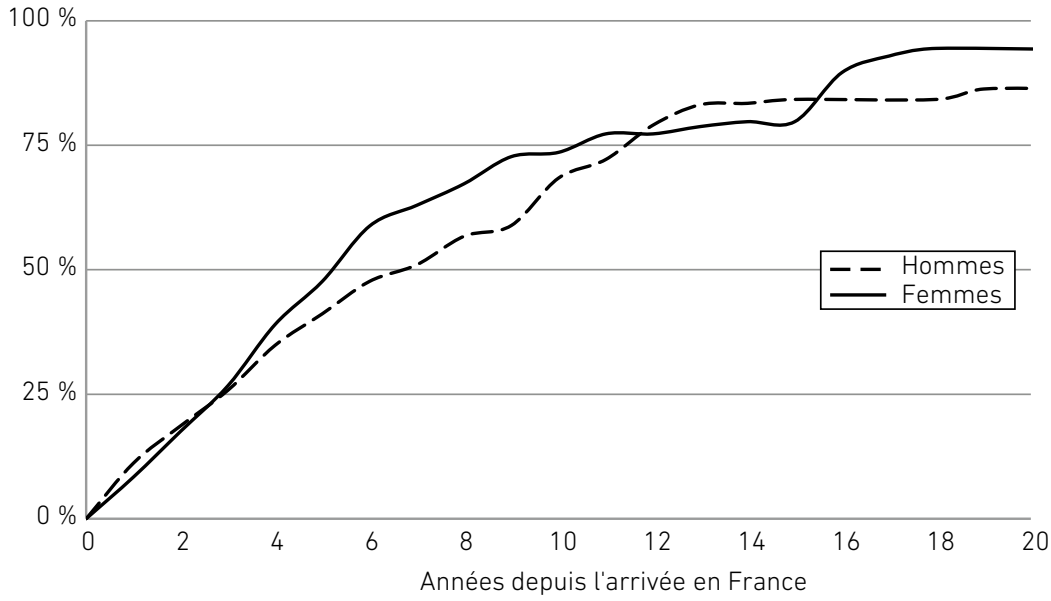
	Hommes				Femmes			
	Groupe VIH		Groupe de référence		Groupe VIH		Groupe de référence	
	(N = 353)		(N = 356)		(N = 573)		(N = 407)	
	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*
Âge à l'arrivée en France [IQR]	30 [25-37]		26 [22-32]		28 [23-34]		26 [20-31]	
Séjour en France [IQR]	13 [8-24]		12 [4-24]		12 [7-17]		13 [6-25]	
Période d'arrivée								
Avant 1996	37 %	127	33 %	96	24 %	140	37 %	121
1996-2004	36 %	126	27 %	98	46 %	254	30 %	116
2005-2013	27 %	100	40 %	162	30 %	179	33 %	170
Statut conjugal à l'arrivée								
Célibataire	56 %	198	61 %	212	55 %	308	46 %	199
En couple en France	30 %	97	24 %	86	37 %	226	48 %	178
En couple à l'étranger	14 %	55	15 %	57	7 %	36	6 %	30
Raisons de la migration								
« Tenter sa chance » / trouver du travail	43 %	169	39 %	156	35 %	204	20 %	101
Raisons familiales	15 %	47	15 %	49	39 %	212	46 %	165
Menacé.e dans son pays	18 %	55	24 %	76	10 %	60	17 %	79
Études	15 %	52	20 %	61	8 %	43	13 %	43
Raisons de santé	9 %	27	2 %	12	8 %	52	4 %	18
Diagnostic après la migration	90 %	313			90 %	503		

Champ : ensemble des répondants. Lecture : parmi les hommes du groupe VIH, 90 % ont été diagnostiqués après la migration.
IQR : écart interquartile.

Nous avons estimé que, pour être installé, il faut au minimum avoir un logement stable et à soi (ne pas être juste hébergé), avoir un titre de séjour d'au moins un an (donc ne pas avoir à aller à la préfecture tous les trois mois renouveler des récépissés) et avoir un travail rémunéré (quel qu'il soit, déclaré ou pas, à temps partiel ou plein). Pour accéder à ces trois indicateurs d'une installation « basique », il a fallu attendre au moins 6 ans après leur arrivée en France pour la moitié des femmes et 7 ans pour la moitié des hommes, que ce soit dans le groupe de référence, non infecté par le VIH ou le VHB, ou dans le groupe de PVVIH (*figure 2*). Au bout de 12 ans, un quart des hommes n'a toujours pas obtenu ces trois éléments de l'installation (11 ans pour les femmes). Les immigrés d'Afrique subsaharienne, qu'ils soient ou non infectés par le VIH, traversent donc une très longue période de précarité à leur arrivée en France.

Les caractéristiques individuelles ont peu d'effet sur cette longue précarité à l'arrivée. Que les personnes soient venues dans le cadre du regroupement familial ou pour d'autres raisons, quel que soit leur âge à l'arrivée, leur statut conjugal ou leur région de naissance, la durée de l'installation ne varie pas. Les hommes qui ont fait des études supérieures et les femmes qui sont venues chercher un travail s'installent un peu plus vite que les autres, mais globalement, malgré la diversité de leurs profils, les immigrés venus d'Afrique subsaharienne ont tous une probabilité importante de traverser une longue période de précarité. Aucune caractéristique individuelle ne protège vraiment de cette précarité, qui s'explique plus par le contexte (difficultés généralisées à trouver un logement et un emploi, fortes contraintes sur les titres de séjour) que par les profils individuels [6].

Figure 2 Part des personnnes (en %) ayant accès à l'installation (un logement à soi, un titre de séjour d'au moins un an et un travail rémunéré) selon le nombre d'années passées en France, par sexe. Enquête ANRS Parcours 2012-2013



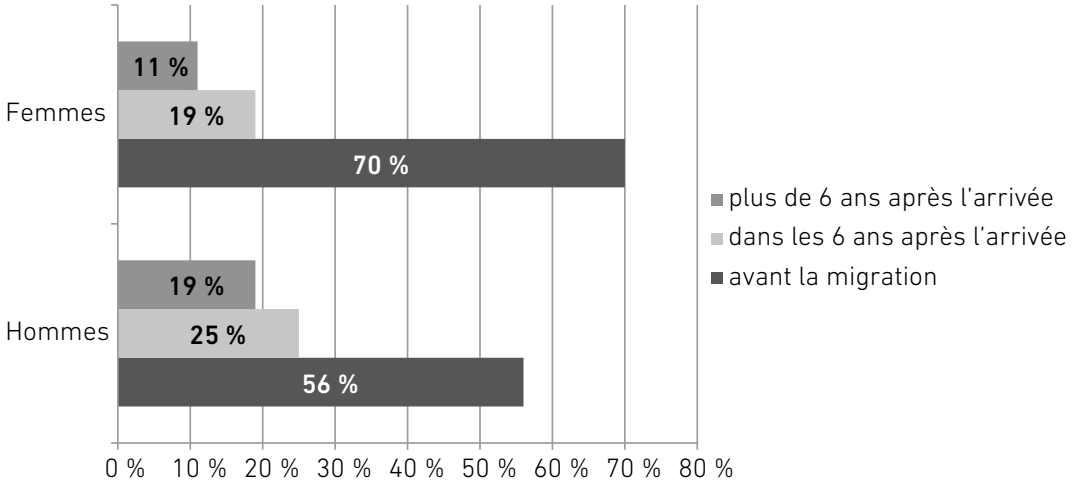
Champ : hommes et femmes du groupe de référence âgés de 18 ans et plus au moment de la migration et qui ne sont pas étudiants à l'arrivée. Note : les résultats ont été obtenus à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Lecture : au cours de la première année en France, 11 % des hommes et 8 % des femmes ont obtenu les trois éléments d'installation.

Infection VIH : avant ou après la migration ?

Le poids de l'épidémie dans la population des immigrés africains est lié au fait que le continent africain est le plus touché par cette épidémie. Cependant, l'analyse des souches virales suggère qu'une partie des contaminations chez les immigrés africains s'est produite en Europe et non en Afrique : en effet, une personne sur 4 est porteuse du sous-type B du virus VIH-1, quasi absent sur le continent africain mais en revanche majoritaire en France et en Europe de l'Ouest [7]. Pour estimer la part des infections qui ont pu se produire après l'arrivée en France, nous avons combiné des informations disponibles sur les histoires de vie et des données biologiques. Les personnes qui avaient

été diagnostiquées au moins 11 ans après leur arrivée, ou qui avaient eu en France un test de dépistage du VIH négatif, ou encore qui avaient commencé leur vie sexuelle en France, ont été considérées comme infectées en France. Pour toutes les autres, nous avons utilisé une modélisation du déclin des lymphocytes CD4 pour estimer, à partir du nombre de CD4 au diagnostic, le délai entre l'infection et le diagnostic. Selon que nous avons appliqué une hypothèse stricte ou une hypothèse médiane dans notre modélisation, nous estimons que 35 % à 49 % des migrants africains suivis pour une infection VIH l'ont contractée après leur arrivée en France. En appliquant l'hypothèse la plus stricte, qui permet de relier la probabilité d'avoir été infecté en France aux caractéristiques individuelles, il apparaît que ce sont particulièrement les hommes qui ont été infectés en France : près de la moitié (44 %) des hommes africains suivis aujourd'hui pour un VIH ont contracté ce virus après leur arrivée en France, cette proportion étant de 30 % pour les femmes [8].
Toujours avec la même méthode, on peut estimer si l'infection a eu lieu dans les six premières années après l'arrivée en France, souvent marquées par la précarité comme on l'a vu plus haut, ou après, une fois la situation résidentielle et administrative stabilisée. Il apparaît qu'une part importante des infections survenues en France a effectivement eu lieu pendant cette période qui suit l'arrivée, mais qu'il reste 11 % des femmes et 19 % des hommes qui se sont infectés plus de six ans après l'arrivée (*figure 3*).

Figure 3 Estimation du moment de l'infection par rapport à la migration, par sexe. Enquête ANRS-Parcours 2012-2013



Champ : hommes et femmes du groupe VIH pour lesquels l'infection a pu être datée.
Lecture : 11 % des femmes et 19 % des hommes du groupe VIH ont été infectés plus de 6 ans après l'arrivée en France.

Ces chiffres montrent qu'il est impératif de développer des actions de prévention adaptées à la population africaine vivant en France, particulièrement dans les années qui suivent la migration, mais aussi une fois que les personnes sont installées car le risque d'infection par le VIH perdure même plusieurs années après l'arrivée.
La collecte d'informations sur tout le parcours de vie a permis de mettre en évidence le fait que, après l'arrivée en France, les années sans logement stable et les années sans titre de séjour sont des années où les personnes sont plus exposées aux risques sexuels. En effet, ne pas avoir de logement à soi et ne pas avoir de titre de séjour

rendent difficile l'engagement dans des relations stables. Ce sont des années où les relations sont plus souvent occasionnelles, voire transactionnelles, c'est-à-dire des relations sexuelles qu'on n'aurait pas souhaitées mais qu'on accepte en échange d'un hébergement, d'une aide financière ou matérielle. Les préservatifs étant insuffisamment utilisés (seuls 55 % des hommes et 28 % des femmes déclaraient en avoir utilisé avec leur dernier partenaire occasionnel), ces relations exposent au risque d'infection par le VIH [9].

La situation est un peu différente entre les femmes et les hommes. Pour les femmes, l'absence de logement est un déterminant majeur de l'exposition au risque VIH : les années où elles n'ont pas de logement stable ou pas de logement personnel, où elles doivent être hébergées chez des amis ou de la famille, sont aussi des années où elles sont plus exposées à la violence sexuelle, elle-même associée à l'infection par le VIH. On a ainsi pu mesurer que 15 % des femmes qui ont très probablement été infectées en France ont subi des violences sexuelles depuis leur arrivée en France, contre 4 % pour les femmes qui n'avaient pas le VIH [10].

Ainsi, pour les femmes en particulier, l'absence de logement apparaît comme un facteur indirect de l'infection VIH, parce qu'elle expose à des situations sexuelles à risque pour le VIH (relations de courtes durées ou transactionnelles) et aux violences sexuelles.

Chez les hommes, la précarité à l'arrivée augmente aussi l'exposition à l'infection VIH, en favorisant la sexualité occasionnelle, peu protégée. Cependant, certains hommes bien installés apparaissent aussi exposés à l'infection VIH quand ils ont plusieurs partenaires en même temps, toujours sans une utilisation du préservatif suffisante.

Impact du diagnostic

Chez les personnes qui sont arrivées déjà infectées, le diagnostic survient assez rapidement : 48 % des hommes et 43 % des femmes ont été diagnostiqués dès leur première année passée en France, et 22 % des hommes et 26 % des femmes la deuxième année. Cependant, même si ce diagnostic est plutôt rapide, il est encore trop tardif pour une partie des personnes concernées : dans 44 % des cas pour les hommes et 33 % pour les femmes, il survient à un stade sida ou lorsque les CD4 sont tombés au-dessous de 200/mm^3 [11].

Une fois que les personnes sont diagnostiquées VIH, elles entrent rapidement dans les soins : 95 % d'entre elles sont entrées en traitement l'année de leur diagnostic. Une fois que le traitement est démarré, il est rarement interrompu : cela n'a été le cas que pour 4 % des personnes enquêtées [12].

La collecte de données rétrospective a aussi permis d'évaluer l'impact du diagnostic VIH sur les dimensions sociales de la vie des personnes. Les situations conjugales et professionnelles, qui ont été très bouleversées par la migration, ne le sont pas, en tendance générale, par le diagnostic VIH. En revanche, le diagnostic entraîne une détérioration importante du bien-être perçu. Même si cette baisse du bien-être perçu est limitée dans le temps, et qu'on observe un phénomène de résilience dans les deux ans qui suivent le diagnostic, cela montre bien que même avec la qualité de la prise en charge médicale du VIH atteinte aujourd'hui en France, le diagnostic VIH demeure une épreuve, et ce peut-être encore plus dans la population originaire d'Afrique subsaharienne, où cette maladie est encore très crainte et stigmatisée [13].

Des niveaux élevés d'anxiété et de dépression

Le niveau de symptômes anxieux et dépressifs a été évalué avec le *Patient Health Questionnaire-4* (PHQ-4), qui comprend deux questions évaluant les symptômes anxieux et deux questions mesurant les symptômes dépressifs. Cet outil très simple n'a pas la prétention de caractériser de façon fine les troubles psychiques, mais il permet d'estimer les niveaux de symptômes anxieux et dépressifs pour alerter sur une prise en charge nécessaire.
Ces niveaux apparaissent très élevés chez les Africains vivant en Île-de-France : dans le groupe suivi pour le VIH, 31 % des femmes et 20 % des hommes ont un score correspondant à un niveau de symptômes anxieux et dépressifs modéré à sévère.
Ce score n'est pas significativement différent dans les autres groupes étudiés, le groupe suivi pour une hépatite B ou celui sans VIH ni VHB. Il ne semble donc pas que ces symptômes anxieux et dépressifs soient imputables à la maladie, mais plutôt aux conditions de vie en immigration et aux traumatismes subis sur le parcours. Ces symptômes sont plus fréquents chez les personnes venues en France après avoir fui un pays où elles se sentaient menacées, chez celles qui n'ont pas de titre de séjour ou seulement des autorisations provisoires, et chez les personnes arrivées récemment et qui n'ont pas de travail. Ils sont aussi plus fréquents chez les personnes ayant connu des violences sexuelles ou qui ont dû dormir dans la rue [14].
Ainsi, bien qu'ils ne semblent pas directement liés à l'infection VIH mais davantage aux difficultés du parcours migratoire, les troubles psychiques, ici mesurés seulement *via* l'anxiété et la dépression, concernent une partie importante des personnes nées en Afrique et doivent être pris en compte pour leur bonne prise en charge.

Conclusion

Dans la vie des personnes qui viennent d'Afrique et qui sont suivies pour un VIH, la migration et l'arrivée en France ont été un tournant majeur. Elles ont changé de pays, quitté tout ou partie de leur famille, quitté un travail, et ont bien souvent rencontré toute une série de difficultés sur leur chemin de migration puis en arrivant en France : difficultés pour se loger, retrouver un travail, avoir un titre de séjour en règle. Parfois, ce sont ces difficultés qui ont pu les exposer à des risques sexuels ou à des violences, et de ce fait elles ont pu être infectées par le VIH après leur arrivée. La plupart de celles qui sont arrivées déjà infectées ne le savaient pas et ont été diagnostiquées après leur arrivée en France. Lorsque le diagnostic VIH est posé, l'entrée dans le soin est rapide et très peu de personnes arrêtent leur traitement.
Plusieurs pistes d'amélioration sont donc à envisager pour mieux prendre en charge le VIH chez les personnes venant d'Afrique : intensifier la prévention, puisque le risque d'infection VIH perdure après l'arrivée en France et est majoré par les conditions de vie difficiles ; proposer le dépistage du VIH le plus vite possible et de façon répétée, pour prendre en charge plus rapidement les personnes infectées ; et enfin prendre en considération dans le suivi des personnes toutes les difficultés inhérentes au parcours d'immigré, en particulier les difficultés d'installation et les souffrances psychiques liées aux traumatismes passés ou aux inquiétudes de la vie en précarité.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] European Centre for Disease Prevention and Control/ WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2016. [Internet] https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2015

[2] Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, *et al.* Découvertes de séropositivité VIH et de sida : France, 2003-2013. *Bull Epidémiol Hebd* 2015;(9-10):152-61.

[3] Lert F, Annequin M, Tron L, *et al*. 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 Epidémiol Hebd* 2013;(26-27):293-9.

[4] Desgrées Du Loû A, Lert F. Parcours de vie et santé des Africains immigrés en France. Paris : La Découverte ; 2017. 360 p.

[5] Lessault D, Beauchemin C. Ni invasion, ni exode. regards statistiques sur les migrations d'Afrique subsahraienne. *Rev Eur Migr Int* 2009;25(1):163-94.

[6] Gosselin A, Desgrées du Loû A, Lelièvre E, *et al.* Understanding settlement pathways of African immigrants in France through a capability approach: Do pre-migratory characteristics matter? *Eur J Popul* 2018;34(5):849-71.

[7] 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 Épidémiol Hebd* 2012;(46-47):533-7.

[8] Desgrées du Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, *et al.* Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013. *Euro Surveill* 2015;20(46).

[9] Desgrées du Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, *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.

[10] Pannetier J, Ravalihasy A, Lydié N, *et al*. Prevalence and circumstances of forced sex and post-migration HIV acquisition in sub-Saharan African migrant women in France: An analysis of the ANRS-PARCOURS retrospective population-based study. *Lancet Public Health* 2018;3(1):e16-23.

[11] Limousi F, Lert F, Desgrées du Loû A, *et al.* PARCOURS Study Group. Dynamic of HIV-testing after arrival in France for migrants from sub-Saharan Africa: The role of both health and social care systems. *PLoS One* 2017;12(12):e0188751.

[12] Vignier N, Desgrées Du Loû A, Pannetier J, *et al.* Social and structural factors and engagement in HIV care of sub-Saharan African migrants diagnosed with HIV in the Paris region. *AIDS Care* 2019;1-11.

[13] Gosselin A, Lelièvre E, Ravalihasy A, *et al.* « Times are changing »: The impact of HIV diagnosis on Sub-Saharan migrants' lives in France. *PLoS One* 2017;12(1):e0170226.

[14] Pannetier J, Lert F, Jauffret Roustide M, *et al.* Mental health of sub-saharan african migrants: The gendered role of migration paths and transnational ties. *SSM Popul Health* 2017;3:549-57.

Fin du sida au Nord, 4e épidémie au Sud ? Acquis et défis en Afrique de l'Ouest

Bernard Taverne, Marie Ahouanto-Chaspoul, Séverine Carillon, Alice Desclaux

En Afrique de l'Ouest comme dans le reste du monde, l'usage des médicaments antirétroviraux (ARV) a eu un impact considérable sur le devenir des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), sur le système de soins et, plus largement, sur la place de la maladie dans la société. La généralisation de l'accès aux ARV et une meilleure connaissance de la maladie par les professionnels de santé ont accompagné l'évolution des stratégies de prévention, de dépistage et de prise en charge. Dans le même temps, le contexte international s'est transformé. En 2019, l'épidémie à VIH n'est plus parmi les priorités de l'agenda politique international : les financements internationaux sont orientés vers d'autres sujets, l'Afrique est considérée sous le prisme des vagues migratoires et les États européens se replient sur leurs frontières.
Comment ces évolutions se manifestent-elles pour les PVVIH ? Comment les dispositifs de prise en charge se sont-ils adaptés ? À quels défis et menaces les PVVIH et professionnels de santé, ainsi que les dispositifs de soins, sont-ils confrontés ? En explicitant l'expérience et le sens de la maladie pour ces acteurs en Afrique de l'Ouest et en les situant dans leur contexte épidémiologique, les sciences sociales permettent une mise en perspective des inégalités entre Nord et Sud dans le traitement de l'infection à VIH.

Le vécu et le sens de la maladie

Le vécu de la maladie et la perception de l'impact des traitements ARV varient selon l'état de santé des individus au moment du diagnostic. En 2019, en Afrique de l'Ouest, plus de la moitié des diagnostics sont encore établis à un stade avancé d'immunodépression.

Le vécu de la maladie et du traitement

Pour les personnes qui ont vécu la dégradation progressive de leur état de santé et ont suivi des itinéraires de soins longs et compliqués, l'effet des traitements ARV est souvent jugé spectaculaire. Progressivement, elles apprennent à vivre avec leur médicament et leur maladie et réorganisent leur vie en y intégrant les contraintes de la maladie et du traitement (médicament, suivi médical, gestion du secret…). Lorsque leurs conditions de vie sont favorables, le processus de normalisation leur permet de retrouver leurs rôles sociaux ordinaires (travail, mariage, enfants, etc.). Les inquiétudes concernent alors moins l'infection à VIH que la disponibilité des médicaments ARV du fait des ruptures d'approvisionnement et les difficultés économiques pour payer les frais associés à la maladie (transport, examens complémentaires, etc.). Une typologie de l'expérience de la vie avec le VIH en Afrique de l'Ouest distinguait en 2010, à côté du patient expert et du patient « résilient », trois expériences plus défavorables : les personnes en échec médical ou victimes d'effets indésirables des ARV, les personnes en grande précarité et celles rongées par la stigmatisation et le poids du secret [1].

En 2019, les professionnels de santé ou les acteurs communautaires qui réalisent les dépistages sont pour la plupart formés, et les liens initiaux avec les soins sont souvent établis dans le cadre des stratégies *Test & Treat*. Mais l'adhésion à la prise en charge médicale s'avère difficile à maintenir (*encadré 1*), du fait des effets secondaires des traitements ARV parfois très gênants dans les premières semaines, puis des coûts et des stratégies nécessaires pour les visites répétées dans les structures de soins, surtout lorsqu'elles sont éloignées du domicile, qui peuvent s'avérer impossibles à maintenir sur le long terme sans en avoir informé les proches.

Encadré 1 Le suivi médical régulier et durable des PVVIH à Kayes (Mali)

Vivre avec le VIH et un traitement ARV implique un suivi médical régulier et durable. Certaines personnes cessent néanmoins ce suivi pendant plusieurs mois, voire plusieurs années consécutives, mettant ainsi en péril leur état de santé et le succès des traitements à venir. Une étude visant à comprendre les conditions de production de ces ruptures de suivi a été conduite en milieu hospitalier à Kayes, au Mali, auprès de soignants et de PVVIH ayant cessé le suivi médical de leur infection à un moment donné [2]. Cette étude montre que les ruptures de suivi médical, analysées dans un contexte marqué par la pauvreté et l'avènement récent des traitements ARV dans une zone restée longtemps enclavée, sont symptomatiques à la fois (1) de l'épreuve qu'assument les PVVIH pour se rendre à l'hôpital ; (2) des tensions que génère la question de l'observance dans la relation soignants-soignés et (3) des dysfonctionnements de l'offre et de l'organisation des soins.
Les ruptures de suivi médical peuvent ainsi être considérées comme une situation socialement produite par les conditions d'existence et l'environnement social, économique et culturel des individus, ainsi que le contexte relationnel, organisationnel et structurel de prescription et de dispensation des traitements. Ces résultats incitent à un plaidoyer à la fois pour une prévention de l'inobservance attentive aux expériences subjectives des PVVIH et aux conditions de vie des individus, aux relations de domination et aux dysfonctionnements de l'offre et de l'organisation des soins dans lesquelles elles s'inscrivent, et pour le maintien des activités associatives, indispensables à la mise en œuvre d'une telle prévention.

Le sens du mal et le poids du secret

Le nombre des personnes diagnostiquées alors qu'elles ne se perçoivent pas malades augmente peu à peu. Ces diagnostics sont réalisés à l'occasion de dépistages systématiques, le plus souvent anténatal ou familial (décès d'un conjoint, d'un enfant) ou encore lors des « campagnes de dépistage ». L'annonce du diagnostic constitue, partout et toujours, un traumatisme où se mêlent la peur d'une mort imminente, la perception d'une maladie encore synonyme de « déviance sociale », l'angoisse de la révélation de la maladie aux proches, la recherche de l'origine de la contamination, etc. La question du partage de l'information avec les proches provoque un dilemme parfois insoluble. Autant d'éléments propices aux abandons de suivi médical et au déni de l'infection, particulièrement pour les femmes (*encadré 2*).

Encadré 2 Les femmes africaines : des avancées pour leur santé et leur autonomie, mais une vulnérabilité et une charge psychologique inchangées

Depuis le bilan de la situation des femmes à l'épreuve du VIH réalisé il y a près de dix ans [3], leur vulnérabilité épidémiologique et sociale a peu changé [4]. Par contre, la « médicalisation », voire la « pharmaceuticalisation » de la prise en charge (signifiant que le soin repose essentiellement sur le médicament [5]) a modifié leur expérience de la maladie [6]. Outre la disparition du conseil et du choix en matière d'allaitement qui les mettaient dans des situations difficiles, l'instauration du traitement ARV à la fois curatif pour les femmes et préventif pour leur partenaire et leurs enfants permet de surseoir au partage du statut avec le conjoint quand les conditions optimales ne sont pas réunies. Les femmes parviennent désormais à éviter la stigmatisation en cachant leur statut. Mais elles éprouvent souvent une forte culpabilité mêlée à un sentiment d'avoir été trahies par leur partenaire concernant leur contamination, ravivée en cas de transmission verticale ou d'échec thérapeutique chez un enfant sous traitement, dont les soignants considèrent presque toujours la mère comme responsable.

En décalage avec les femmes VIH+ de la génération précédente qui ont vu leur situation s'améliorer progressivement et qui ont été socialisées dans la « lutte contre le sida » et l'auto-support associatif, les femmes dépistées récemment ont peu de recours pour donner sens à leur atteinte. En l'absence d'activités dans des associations moins financées, alors que les services de santé mentale primaire sont structurellement déficients et que les médiatrices devenues expertes sont surchargées car moins nombreuses et peu reconnues, les femmes VIH+ vivent désormais souvent leur maladie en silence, au risque de compromettre l'observance, et donc l'efficacité des traitements ARV, indispensable pour atteindre la fin de l'épidémie.

Le déclin des associations de PVVIH et la pharmaceuticalisation de la prise en charge

Les premières associations de PVVIH en Afrique de l'Ouest se sont constituées dans le courant des années 1990 [7]. Leur émergence a été soutenue par divers acteurs internationaux – activistes du Nord et agences des Nations unies – et souvent par les programmes nationaux de lutte contre le sida. Entre 1990 et 2010, leur nombre s'est accru rapidement, souvent sous l'effet de scissions, avec la création d'associations orientant leurs activités vers des populations spécifiques : femmes, travailleurs-ses du sexe [TS], hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes [HSH], usagers de drogues injectables [UDI], jeunes..., en réponse aux opportunités de financements internationaux. Elles se sont professionnalisées, tant dans leur gouvernance que dans leur offre de services.

Le travail psychosocial des associations

Considérées comme des exécutantes techniques du fait de leur proximité supposée avec les communautés dont elles sont issues, les associations ont été sollicitées pour participer aux actions d'information, de promotion du dépistage, de lutte contre les discriminations, de soutien psychologique et matériel aux personnes malades. Dès la mise à disposition des ARV, elles ont participé à la prise en charge médicale, concrétisant ainsi le concept de « prise en charge globale » à travers des activités de « renforcement de l'observance thérapeutique ». Cette professionnalisation a été soutenue par des formations permettant à certains membres d'acquérir une réelle expertise sur

la maladie basée sur une expérience de terrain solide, avec un statut de « médiateurs associatifs » au sein de structures sanitaires.

L'abandon de la prise en charge globale au profit du médicament

À partir des années 2008-2009, la baisse des financements internationaux a conduit les États à réduire progressivement les dotations des associations [7]. En conséquence, les activités de soutien social (aides alimentaires, remboursements des frais de transport, dotations scolaires pour les enfants, etc.) ont été peu à peu restreintes, voire supprimées. En 2019, dans tous les pays d'Afrique de l'Ouest, les responsables associatifs constatent leur impossibilité à maintenir les activités de soutien social pour les PVVIH. La prise en charge se concentre de plus en plus autour de la seule dispensation des médicaments ARV, sans plus tenir compte de l'influence des conditions de vie sur l'observance thérapeutique. La plupart des associations vivent des situations critiques, car les incertitudes sur leur financement et les montants disponibles limitent leurs actions. De ce fait, les membres associatifs peinent à susciter un intérêt de la part des personnes nouvellement dépistées et les dynamiques collectives sont menacées. Certaines associations ne tiennent plus que par l'engagement de quelques leaders de la première heure, ne parvenant pas à transmettre à une jeune génération la mémoire de leurs engagements militants.
Cette érosion de la mémoire du rôle militant des membres associatifs s'observe aussi au sein de structures médicales, notamment de la part de professionnels de santé novices, connaissant peu les rôles joués par les membres associatifs et le caractère essentiel de leurs interventions d'auto-support pour l'observance des traitements. Les statuts de médiateurs associatifs au sein des services hospitaliers demeurent précaires, tantôt soumis à des contrats courts souvent intermittents, tantôt « bénévoles » indemnisés. L'expression de revendications ou le signalement de dysfonctionnements dans la prise en charge des PVVIH révèlent parfois violemment des conflits de légitimité entre des médiateurs associatifs et des responsables de services sanitaires, allant jusqu'à motiver un licenciement. Preuve supplémentaire que le rôle des associations de PVVIH et la reconnaissance de leur engagement politique et social sont sans cesse à reconquérir.

L'accès aux traitements : les acquis et les incertitudes

La généralisation de l'accès aux médicaments ARV s'est traduite dans tous les pays par une augmentation du nombre des sites de prise en charge et de dispensation des ARV.

Les failles de la décentralisation

L'extension de l'accès au traitement ARV s'est accompagnée de l'acquisition de compétences des professionnels de santé. Le respect de la confidentialité, les étapes du conseil pré et post-test, la nécessité d'approches spécifiques pour certains groupes sociaux et celle d'un accompagnement à l'observance, les éléments du suivi biologique. font désormais partie de la culture professionnelle des soignants qui prévaut dans les sites urbains dédiés à la prise en charge des PVVIH. Mais les connaissances ne sont pas uniformément réparties. À l'échelle nationale, la plupart des PVVIH sont suivies dans des structures généralistes, leurs consultations sont incluses dans le flot des consul-

tations générales, ce qui ne permet pas toujours une prise en charge optimale par des acteurs de santé suffisamment formés.
La décentralisation, assortie de formations des professionnels au VIH, a permis le transfert de certaines activités de soins à des structures périphériques du système sanitaire pour mieux répartir la charge de travail des soignants et réduire les distances de déplacement pour les usagers. La proximité géographique du site de prise en charge du domicile est toutefois diversement appréciée par les PVVIH : certains y voient la menace d'une perte de la confidentialité et préfèrent se rendre dans des centres de santé éloignés, lorsqu'ils en ont la possibilité financière.
Les limites dans l'accès aux traitements ARV sont cependant avant tout structurelles, elles proviennent d'abord des difficultés d'approvisionnement en médicaments ARV. Différentes alertes lancées par des acteurs associatifs en témoignent sur les réseaux sociaux [8]. Elles concernent des situations de pré-rupture pendant lesquelles les traitements sont distribués pour des durées courtes, obligeant les PVVIH à des déplacements supplémentaires, et parfois des ruptures nécessitant la substitution du traitement habituel par d'autres présentations – remplacement de comprimés de combinaisons à dose fixe par des présentations séparées – ou des modifications de schémas thérapeutiques. Ces situations sont toujours sources d'inquiétude pour les PVVIH, et parfois cause de non observance [9].

La Couverture sanitaire universelle : mirage ou réalité ?

La deuxième limite structurelle est liée à la précarité économique du système de santé et des usagers. Le manque de ressources financières pour développer des activités complémentaires à la seule dispensation des ARV ne permet pas d'amortir les effets de la pauvreté des ménages sur l'aptitude des PVVIH à maintenir un lien constant avec les soins. En 2019, les organisateurs des dispositifs de Couverture sanitaire universelle en cours de déploiement dans tous les pays d'Afrique de l'Ouest n'ont pas encore de stratégie claire par rapport aux dépenses de santé des PVVIH. Le reste à charge du suivi médical constitue une cause d'inobservance importante pour les personnes en situation de dépendance, principalement les femmes et les enfants.

Les rapports population générale-populations clés dans les pays d'épidémie concentrée

Dans les pays à épidémie concentrée – c'est le cas de la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest – les stratégies de santé publique sont majoritairement orientées vers les populations clés (TS, HSH, UDI), qui présentent des taux de prévalence de l'infection VIH de 5 à 20 fois supérieurs à ceux de la population générale. L'objectif est de limiter la possible diffusion de l'épidémie à partir de ces populations, tout en assurant une prise en charge médicale respectueuse des droits humains pour des personnes socialement vulnérables.

L'impact social de la catégorisation des populations clés

Les actions de santé publique vers les populations clés, en lien avec l'épidémie à VIH, ont contribué à la construction de catégories sociales, en mettant en lumière des pratiques qui étaient jusque-là peu visibles. C'est le cas pour les HSH et les UDI, mais selon des modalités et avec des conséquences différentes. Le développement des stratégies de santé publique pour les HSH a rejoint les mobilisations associatives militantes en faveur de la reconnaissance des droits des minorités sexuelles. Elles ont contribué à une publicisation de l'homosexualité (et des minorités sexuelles) marquée par l'émergence de controverses médiatiques ou politiques [10]. Des manifestations publiques d'hostilité sont apparues dans presque tous les pays, avec des expressions d'homophobie parfois violentes et « *des processus d'instrumentalisation politique locaux et internationaux* [11] ». À la condamnation morale est associée une lecture politique des rapports Nord-Sud et la critique d'un « impérialisme occidental » qui assurerait la promotion de l'homosexualité.

Une médicalisation protectrice… dans certaines limites

En contre-point, si la consommation de drogues est réprouvée et juridiquement condamnée dans tous les pays, les réactions sociales à l'endroit des consommateurs sont jusqu'à présent plus modérées. En s'intéressant à eux, la lutte contre l'épidémie à VIH a conduit à placer la consommation de drogues dans le domaine de la santé publique (le taux de couverture des traitements de substitution aux opioïdes fait maintenant partie des indicateurs de suivi dans le Rapport mondial de la lutte contre le sida produit par l'ONUSIDA). À travers l'ouverture de centres de prise en charge des addictions et la mise à disposition de traitements de substitution par la méthadone pour les consommateurs d'opiacés, on assiste à une médicalisation de la consommation de drogue et à la construction sociale de la consommation de drogue en tant que maladie [12]. Le développement de structures médicales de prise en charge s'accompagne de plaidoyers en faveur de l'adaptation des textes juridiques (par exemple la promotion de l'injonction thérapeutique comme alternative à l'incarcération [13]), dont on peut espérer qu'ils conduisent à une moindre stigmatisation des usagers de drogues. Les orientations actuelles prises pour le traitement social de la consommation des drogues dans quelques pays pionniers (Côte d'Ivoire, Maroc, Sénégal) révèlent des formes contemporaines d'adhésion locale à la culture mondiale dans la gestion sociale de l'usage des psychotropes. Néanmoins, la tolérance sociale envers les UDI au niveau national a des limites, qui pourraient être dépassées en cas de revendications identitaires ou de demande de légalisation de la consommation de drogues en phase avec des courants transnationaux.

Les inéquités de la prise en charge, sources d'échec thérapeutique

Des travaux récents montrent la progression des résistances virales aux médicaments ARV actuellement les plus utilisés dans les pays à ressources limitées [14]. La progression de ces résistances virales, traduites par l'augmentation des situations d'échec thérapeutique, impose de prendre la mesure de la « 4e épidémie » en cours [15] (*encadré 3*). La stigmatisation est au premier rang de leurs déterminants ; les enfants et adolescents constituent la catégorie de population la plus touchée.

Encadré 3 La quatrième épidémie à VIH [15]

La progression du nombre des personnes en échec thérapeutique était prévisible : elle est la conséquence directe de l'accroissement du nombre de personnes traitées. Elle est à la fois cause et conséquence de la progression des résistances virales. Le phénomène prend une importance dont les programmes de lutte contre le sida n'ont pas encore appréhendé l'ampleur et les conséquences.

Le nombre des personnes en échec de traitement pourrait être compris entre 2 et 4 millions en 2019 [19]. Dans ce contexte, nous proposons de considérer ce phénomène comme une épidémie à part entière : la « 4e épidémie à VIH », en référence au célèbre discours de Jonathan Mann prononcé en 1987 devant l'Assemblée générale des Nations unies, où il décrivait les trois épidémies de VIH : la diffusion du virus, l'épidémie de malades du sida, puis celle des impacts sociaux. Cette reconnaissance constitue un enjeu de santé publique et un enjeu politique.

L'échec des traitements souligne les limites des systèmes de soins de santé. En 2017, l'OMS a élaboré un plan d'action pour lutter contre le développement endémique de la pharmacorésistance du VIH. Pour être efficaces, ces recommandations nécessitent l'appui des programmes nationaux et le renforcement de la mobilisation internationale, avec des politiques proactives contre les inégalités dans l'accès aux tests de charge virale, en faveur de la réduction des prix pour les ARV de deuxième et troisième ligne, et des exemptions de paiement effectives pour les soins. Cette 4e épidémie ne pourra pas être contenue en poursuivant à l'identique la mise en œuvre des interventions qui l'ont créée. La fin du sida dans le monde dépendra, entre autres, de l'efficacité de la lutte contre cette épidémie d'échec thérapeutique.

La stigmatisation de l'infection à VIH

Les mises en garde catastrophistes et la peur du sida que véhiculaient les médias dans les années 1990 ont maintenant disparu de l'espace public. Mais, à l'échelle individuelle, des expressions de stigmatisation envers les PVVIH demeurent ; elles paraissent comparables à celles observées pour d'autres maladies (lèpre, épilepsie, tuberculose, cancer, Ebola). Elles favorisent des attitudes d'auto-stigmatisation (secret sur son statut, absence d'engagement dans des stratégies matrimoniales ou de revendication à propos des soins) par lesquelles les PVVIH se protègent de situations de discrimination.

Les représentations péjoratives de la maladie et la crainte de l'opprobre constituent un obstacle persistant au dépistage. L'influence du genre sur les pratiques de dépistage et de prise en charge, matérialisée par des formes de vulnérabilité différentes, est désormais connue, la vulnérabilité masculine concernant notamment le recours au dépistage et l'accès aux soins. Les écarts entre les proportions de femmes et d'hommes dépistés demeurent majeurs (par exemple, au Sénégal, seuls 30 % des hommes *vs* 60 % des femmes seraient dépistés). Dépister et accompagner les hommes vers les structures de prise en charge représente l'un des défis actuels.

La vulnérabilité sociale des enfants, cause d'échec thérapeutique

Le diagnostic et le traitement des enfants et adolescents constituent un autre défi majeur. Le développement de la prise en charge des enfants et adolescents vivant avec le VIH (EAVIH) a accusé près de dix années de retard par rapport aux adultes, et le taux de couverture en ARV des EAVIH en Afrique de l'Ouest n'est encore que de 26 % [16]. Les possibilités – et la qualité – des prises en charge médicales et sociales sont extrêmement diverses selon les sites. Des études récentes révèlent qu'en milieu rural,

où vivent le plus grand nombre des EAVIH, près des deux tiers de ceux qui reçoivent des traitements ARV sont en situation d'échec thérapeutique, avec des taux de résistance virale très élevés [17,18]. Les déficits de compétence, le manque d'expérience et l'isolement des professionnels de santé, les conditions de vie matérielle et affective d'enfants souvent orphelins, l'absence d'annonce et l'impossibilité de conversation à propos de leur maladie, la pauvreté des parents ou tuteurs, les discriminations dont ils sont parfois victimes et l'absence de dispositifs de protection sociale, concourent à créer un environnement défavorable à la qualité et l'efficacité des soins, et au vécu et au devenir des EAVIH.

Conclusion

La lutte contre l'épidémie à VIH a été mise en œuvre précocement dans la plupart des pays d'Afrique de l'Ouest, mais les situations d'épidémie stable et concentrée semblent avoir eu un effet de démobilisation, notamment des soutiens internationaux. Ce phénomène est renforcé par la dissolution progressive du caractère exceptionnel de l'épidémie à VIH dans les années 2000. En 2019, les pays d'Afrique de l'Ouest sont « en retard » au regard de divers indicateurs de santé publique (faibles taux de couverture en ARV, proportions encore élevées de personnes non dépistées, forte proportion d'enfants en situation d'échec thérapeutique…).

Les systèmes de soins sont maintenant confrontés à une double charge : celle liée à l'ensemble des situations non encore résolues depuis le début de l'épidémie, notamment le maintien d'un niveau d'information suffisant pour la prévention, en particulier en direction des jeunes qui constituent près de 50 % de la population ; et celle de la gestion de la maladie VIH en tant que maladie chronique, en prenant en compte le vieillissement des personnes traitées par ARV auquel le système de soins n'est pas encore prêt à faire face.

L'Objectif de développement durable qui promeut la fin de l'épidémie de sida en 2030 a-t-il un sens pour les PVVIH et les soignants en Afrique ? Loin des enclaves autoproclamées « villes sans sida » au Nord, les patients des pays du Sud, à l'exemple des femmes interrogées sur le sujet au Burkina Faso, attendent toujours le « vaccin » mythique qui permettrait d'échapper à la maladie et dont certaines disent qu'il serait déjà disponible au Nord, ou bien limitent leurs espérances à des améliorations du traitement ARV telles qu'une forme injectable trimestrielle, sur le modèle des contraceptifs, qui leur permettrait de taire leur statut pour échapper à la stigmatisation [20]. Pour les acteurs de santé, la menace de la 4e épidémie ne pourra être repoussée que si la solidarité internationale renouvelle ses engagements financiers et humains.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Desclaux A, Boye S, Sow K, Ndoye T. Typologie de l'expérience des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) au temps de la maladie chronique. *Bull Soc Pathol Exot* 2014;107:244-5.

[2] Carillon S. La production sociale des ruptures de soins. Une anthropologie de l'expérience ordinaire du suivi médical de l'infection à VIH à Kayes (Mali). Thèse en anthropologie, Université Paris Descartes ; 2013.

[3] Desclaux A, Msellati P, Sow K (Dir). Les femmes à l'épreuve du VIH dans les pays du Sud. Genre et accès universel à la prise en charge. Paris : ANRS ; 2011. 256 p.

[4] UNAIDS. Women and girls and HIV. 2018. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/women_girls_hiv

[5] Desclaux A, Egrot M. (Eds) Anthropologie du médicament au Sud. La pharmaceuticalisation à ses marges. Paris : L'Harmattan ; 2015. 282 p.

[6] Desclaux A, Sow K. L'enfant protégé par les antirétroviraux. Études ethnographiques comparées : Burkina Faso, Sénégal, Laos. Rapport final Projet ANRS 12271. Dakar : CRCF, IRD ; 2018.

[7] Broqua C. Se mobiliser contre le sida en Afrique. Sous la santé globale, les luttes associatives. Paris : L'Harmattan ; 2018. 378 p.

[8] David PM. « Ce sont maintenant les résistances qui vont nous tuer ». Insécurités pharmaceutiques, ruptures de stock et résistances aux traitements contre le VIH en Afrique centrale. *Anthropologie & Santé* 2019 [Internet] http://journals.openedition.org/anthropologiesante/4643

[9] Taverne B, Desclaux A, Koita Fall M, *et al*. Antiretroviral drugs in Africa: A public health versus a market approach. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:e74-6.

[10] Broqua C. Les pro, les anti et l'international : mobilisations autour de l'homosexualité en Afrique de l'Ouest. In : Collective Mobilisations in Africa/Mobilisations collectives en Afrique. Brill : 2015 ; pp.183-204.

[11] Broqua C. Islamic movements against homosexuality in Senegal: The fight against AIDS as catalyst. In: Public Religion and the Politics of Homosexuality in Africa. London: Taylor & Francis, 2016.

[12] Ndione AG. Le traitement des usagers de drogues au Sénégal. La médicalisation d'une déviance sociale. Thèse de doctorat unique en socio-anthropologie. Université Cheik Anta Diop de Dakar ; 2017.

[13] ONUDC, CEDEAO. Injonction thérapeutique. Une alternative à l'incarcération des usagers de drogues. *Bulletin d'information du Projet ONUDC/CEDEAO contre le trafic de drogues.* 2018.

[14] Gupta RK, Gregson J, Parkin N, *et al.* HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:346-55.

[15] Laborde-Balen G, Taverne B, Ndour CT, *et al*. The fourth HIV epidemic. *Lancet Infect Dis* 2018;18:379-80.

[16] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2017. [Internet] http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet

[17] Salou M, Dagnra AY, Butel C, *et al.* High rates of virological failure and drug resistance in perinatally HIV-1-infected children and adolescents receiving lifelong antiretroviral therapy in routine clinics in Togo. *J Int AIDS Soc* 2016;19:20683.

[18] Cissé AM, Laborde-Balen G, Kébé-Fall K, *et al*. High level of treatment failure and drug resistance to first-line antiretroviral therapies among HIV-infected children receiving decentralized care in Senegal. *BMC Pediatr* 2019;19:47.

[19] Estill J, Ford N, Salazar-Vizcaya L, *et al*. The need for second-line antiretroviral therapy in adults in sub-Saharan Africa up to 2030: a mathematical modelling study. *Lancet HIV* 2016;3:e132-9.

[20] Alfieri C. Du « vaccin » aux injections retard d'ARV. Attentes de guérison des femmes vivant avec le VIH à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. In : Guérir en Afrique. Promesses et transformations. Desclaux A, Diarra A, Musso S (Eds). Paris : L'Harmattan (à paraître).

Évolution de la relation soignant-soigné à l'heure de l'e-médecine

Christine Jacomet, Françoise Linard

L'apparition de l'infection par le VIH et son développement coïncident, à quelques années près, avec le déploiement de l'Internet dans le monde et sa rapide expansion.
La place de l'Internet et des objets connectés dans l'infection par le VIH (l'information des patients, l'influence des réseaux, le poids sur la prise en charge) suscite beaucoup d'interrogations et de représentations diverses. Quelle est la validité des renseignements trouvés sur internet ? Quelles sont les conséquences du recours à tous les dispositifs de l'e-santé sur la relation médecin-malade ? Quel est le poids des mesures recueillies par des objets connectés dans une nouvelle approche de la médecine ? Comment conserver une approche clinique au plus près de la personne du patient, de son corps et de sa parole devant l'hégémonie de la mesure et les tentatives d'objectiver le symptôme ?
En trois décennies nous sommes passés de l'hégémonie de la diffusion du savoir scientifique sur papier à sa quasi disparition. Les revues scientifiques sont accessibles en ligne, l'e-learning, les MOOC (cours en ligne ouverts à tous) permettent d'apprendre sans rencontrer ni enseignants ni autres étudiants. Le fax, qui offrait encore la possibilité d'une écriture manuscrite, a pratiquement disparu. Son ultime usage concerne la transmission de données que d'aucuns considèrent comme mieux protégées par cet outil que par le Net. La généralisation du téléphone portable rend tout un chacun joignable quasiment à toute heure et en tout lieu.

Éthique et sécurité

Ce bouleversement de nos manières de communiquer présente des risques pour le maintien du secret médical. Par exemple, il reste fréquent que des données médicales soient échangées sans être cryptées sur des messageries non sécurisées. Cela soulève des questions éthiques autour de la conservation des traces des échanges et du stockage des données, dont l'utilisation semble économiquement très intéressante.

Quelques repères, dates et textes

Le RGPD (Règlement général sur la protection des données) a été voté le 14 avril 2016 par le Parlement européen et mis en application le 25 mai 2018. Il vient bouleverser la loi Informatique et libertés de 1978, article 34, afin de rendre aux citoyens européens le contrôle de leurs données personnelles et de créer un niveau élevé et uniforme de protection des données à travers l'Union européenne. Il mentionne également le droit à l'oubli, et crée la fonction de DPO (*data protection officer*). Les personnes ne sont pas « propriétaires » de leurs données personnelles, mais en ont seulement l'usufruit (pas de *fructus* : pas de récolte de fruits générés, pas d'*abusus* : pas de vente). Par contre, un collecteur des données peut commercialiser un fichier de données anonymes,

dans le but par exemple de faire avancer la recherche médicale. En France, un Système national des données de santé (SNDS) a été créé en janvier 2016 par la loi de modernisation du système de santé. Il regroupe les données de l'Assurance maladie, des hôpitaux et les causes de décès. Le Conseil national de l'Ordre des médecins et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) ont édité conjointement un guide en juin 2018, mais l'information du citoyen reste faible. Ce guide comprend les chapitres suivants : quel cadre appliquer à la télémédecine ? Aux téléphones portables et tablettes ? À l'utilisation de la messagerie électronique ? [1]. Entre 2007 et 2013, la fondation *Health On the Net* (https://www.hon.ch/fr/) et la Haute autorité de santé (HAS) ont entrepris, en collaboration, la certification des sites internet français. Depuis 2007, 398 sites ont ainsi été certifiés. Le site de la HAS continuera de respecter les principes du HON code, mais le bilan de cette certification HON/HAS est contrasté : elle est utile pour les éditeurs de sites Internet, mais peu utilisée par les internautes pour lesquels elle ne joue pas un rôle d'orientation. Enfin, le risque de panne et de piratage n'est pas nul, laissant les professionnels de santé démunis, surtout avec l'abandon des dossiers papier [2]. Ainsi, en mai 2017, une attaque informatique a atteint plus de 100 pays, et 45 antennes des hôpitaux britanniques ont été particulièrement perturbées par une demande de rançon touchant les données des services d'urgence [3].

Contexte socioculturel des usages

Si la e-santé constitue un outil puissant pour rendre le savoir accessible, cela conduit-il pour autant à davantage de démocratie sanitaire ? Comme le souligne la chercheuse québécoise C. Thoër : « *Les modifications de la relation soignant-soigné ne sont pas seulement attribuables à la présence d'Internet mais s'inscrivent dans un contexte caractérisé par un encadrement plus marqué de l'expertise clinique, une tendance croissante à la marchandisation de la santé et un souci du corps et de la santé accrus. Les usages qu'en font les acteurs se situent dans des contextes sociaux, économiques et culturels en pleine évolution* [4] ». Les caractéristiques sociodémographiques des usagers sont étudiées, les classes moyennes et les générations plus jeunes étant plus enclines à jouer un rôle actif (cf. *infra*). Aujourd'hui, il s'agit de transformer le savoir médical en une information « *spécialisée, technique, plus ou moins détachable de la personne qui l'incarnait* [4] » et d'une certaine manière, largement « désacralisée ». Dès 2003, N. Dodier, dans ses *Leçons politiques de l'épidémie de sida*, soulignait que ces transformations traduisent le passage vers une « *modernité thérapeutique* » apparue dans le contexte de l'épidémie de sida. Mais c'est aussi le règne de la médecine basée sur des données probantes (*evidence-based medicine*), c'est-à-dire d'une médecine s'appuyant sur l'analyse objective des données de la science, souvent au détriment de la tradition clinique. Des normes, élaborées par les autorités sanitaires, encadrent les pratiques et seront progressivement intégrées dans le dossier médical électronique. Ce processus d'informatisation du dossier clinique constitue ainsi une limite à l'autonomie du clinicien qui doit « *écrire dans les cadres et selon les cadres mais aussi déployer tout un travail invisible de l'information et construire de nouveaux espaces de parole pour le travail d'articulation qui ne trouve pas place dans les systèmes informatisés* [5] ».

Aujourd'hui, il y a multiplication des canaux de transmission de l'information et/ou du savoir, et si médecins et patients ont théoriquement accès aux mêmes informations, l'asymétrie des connaissances et la difficulté à donner sens aux informations recueillies se maintiennent dans une certaine mesure. « *Face au médecin, l'alternative*

pour le patient est donc de déléguer totalement la décision au médecin ou de réduire l'asymétrie de connaissance dont il souffre pour "contrôler", ou du moins tenter d'apprécier les décisions du médecin [6] ». Il peut exister cependant (figure du patient expert) un processus d'appropriation du savoir à travers une démarche individuelle ou collective (association de patients). « *Cela peut se faire à travers la lecture, les interactions avec les soignants ou les échanges entre pairs et peut conduire à remettre en cause le paternalisme professionnel des médecins et à transformer le malade passif en malade actif. Ce pouvoir conduit à diversifier les sources de la connaissance et à chercher le partage équilibré des responsabilités. L'"empowerment" du patient affronte ainsi le "power" du médecin* [6] ». S. Fainzang remarque que « *le patient peut craindre que son contrôle sur sa vie lui échappe, que le médecin s'immisce dans son existence* [7] ». Une étude canadienne a montré, dans un contexte plus général, que les femmes, les jeunes et les plus malades étaient ceux qui mentaient le plus à leur médecin, sur des faits souvent mineurs. Entre 60 % et 80 % (selon le type de questionnaire utilisé) des participants à l'étude évitaient délibérément de divulguer au moins un type d'information à leur médecin. Plus d'un tiers avouait ne pas avoir montré son désaccord avec le praticien ; un quart n'a pas compris ses instructions mais n'a pas osé le lui dire ; près d'un sur cinq n'a pas suivi correctement son traitement ; 11 % ont pris des médicaments prescrits à quelqu'un d'autre sans le dire [8].

Qualité des savoirs et utilisation

Les forums représentent des lieux de partage sur le Net, en particulier communautaires. L'hypothèse serait que le soutien social des utilisateurs assisté par ordinateur influencerait positivement leur responsabilisation et leur participation lors de la consultation médicale, ce qui déterminerait l'adoption d'une position engagée dans la relation avec le médecin. Mais certains auteurs relèvent que « *de manière importante et contrairement à nos attentes, l'autonomisation des utilisateurs est liée de manière significative, mais négative, à l'engagement des utilisateurs avec le médecin* ». La confiance accordée aux communautés virtuelles de santé bénéficie d'une relation positive sur l'attitude à l'égard ces plateformes. En revanche, la relation s'avère être négative entre la confiance accordée à ces sites et l'attitude à l'égard du médecin [9].

Les positions des patients

L'expertise profane recouvre deux réalités : l'expertise expérientielle, tirée de l'expérience d'une condition particulière, et l'expertise médico-scientifique [10]. Les associations de patients tentent de constituer cette double expertise à travers des témoignages, des enquêtes, une veille concernant les données scientifiques. Deux axes d'action sont visés : renforcer par l'information la capacité d'action des patients (*empowerment*) et interpeller le monde de la santé, des médecins jusqu'aux pouvoirs publics. L'importance de l'auto-régulation de cette démarche est soulignée : « *La nature collective des contenus produits et le discernement dont font preuve les individus garantissent contre les effets éventuels d'un manque de qualité. Internet permet de constituer une forme d'expertise profane qui entre en concurrence ou en conflit avec l'expertise des médecins, que ce soit au niveau individuel ou encore plus nettement dans les instances du monde de la santé ouvertes aujourd'hui aux représentants d'usagers* [11]. ».

Évolution de la relation soignant-soigné

Selon C. Thoër [4], il y a trois « *logiques de responsabilisation personnelle des patients* ». La logique professionnelle a pour but de mieux comprendre et mieux exécuter ce qui est prescrit par les professionnels de santé ; les patients qui la suivent sont les clients privilégiés de tous les sites « pyramidaux » (où seuls les initiateurs de ces sites créent l'information). La logique consumériste vise à optimiser le choix en fonction des données disponibles ; en quelque sorte, les patients suivent ici une logique de services (comme le tourisme, les achats en ligne, etc.). Enfin, la logique communautaire recherche échange et entraide pour mieux agir ; elle correspond aux espoirs des enthousiastes du Web.2.0 S. Fainzang précise : « *Les injonctions faites aux patients sont parfois paradoxales puisqu'il faut d'une part être pris en charge par un professionnel – remettre son corps entre les mains d'un expert – et d'autre part s'autonomiser, gérer soi-même le mieux possible sa vie et son corps. Le patient est alors tiraillé entre des normes, des valeurs et des exigences contradictoires* [7]. »

Akrich et Méadel [11] notent qu'aujourd'hui, *« l'information étant disponible, le patient doit "savoir"* », ce qui peut induire un effet culpabilisateur. À l'extrême, il est tenu en partie responsable de sa maladie s'il ne fait pas ce qu'il doit. V. Pitts insiste sur la normativité introduite par la mise à disposition d'internet, qui accentue la pression sur les patients, et souligne l'ambivalence du « cyberespace », à la fois libérateur et contraignant [12]. Enfin, rappelons que « le droit de savoir » a pour corollaire « le droit à l'ignorance » et le médecin doit s'y conformer, à une exception près précisée dans l'article R.4127-35 du code de la santé publique : « *Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination.* » Pour Akrich et Méadel, « *la relation individuelle du patient à son médecin ne semble pas bouleversée par l'irruption d'internet* ». Elles notent même un « paternalisme inversé », les patients s'efforçant de protéger la susceptibilité de leurs médecins qui s'imaginent devoir encore donner l'image d'un praticien « omniscient » [11]. Ainsi, Internet peut favoriser la création de lieux « *dans lesquels se constituent des expertises différentes, voire conflictuelles* ». Mais ces auteures soulignent que cela n'est pas le but recherché par les patients, bien au contraire : ils « *ne souhaitent pas forcément devenir experts à égalité ou contre leur médecin, ils veulent pouvoir lui faire confiance ; le fait d'être mieux informés peut les aider car cela facilite et enrichit les échanges lors de la consultation* ». Ainsi, ils peuvent optimiser celle-ci en sachant quelles questions aborder. Les patients cherchent des informations avant la consultation sur les problèmes de santé qu'ils veulent aborder, pour identifier les ressources appropriées et poser les questions adéquates. Après la consultation, « *les patients ont recours à Internet pour trouver des informations complémentaires sur le diagnostic, obtenir une seconde opinion, s'informer sur la gestion au quotidien de la maladie et les effets secondaires du médicament prescrit, se renseigner sur d'autres alternatives de traitement, ou encore, rechercher du support émotionnel pour mieux gérer leur problématique de santé* [4] ».

Dans cette configuration, les attitudes des soignants sont contrastées. Eux-mêmes consultent de plus en plus des sites institutionnels publiant des contenus officiels et d'ordre scientifique, et des plateformes créées par des compagnies pharmaceutiques, notamment pour la recherche d'information sur les médicaments [4]. Selon Méadel et Akrich [13], les études documentant la façon dont les médecins interagissent avec les « patients informés » mettent en évidence des réactions polarisées : certains trouvent que les patients qui se renseignent sur Internet sont mal informés, « exagérément

inquiets et trop exigeants », avec un allongement du temps de consultation pour discuter et expliquer les éléments apportés par le patient. D'autres, souvent plus familiers de cet outil, considèrent ce recours comme positif, pouvant participer à la prise en main par le patient de sa santé. Internet est présent comme un tiers dans le cabinet du médecin, même si ce dernier évoque rarement la question de son usage, car il n'est pas encore suffisamment formé à interagir avec un « patient informé ».

La e-santé dans le contexte de l'infection VIH

La e-santé est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « *l'application des technologies de l'information et de la communication à l'ensemble des activités en rapport avec la santé* » et la « *fourniture de soins à distance* ». Elle englobe ainsi la recherche d'informations sur un site non interactif du Net, les e-discussions sur plateformes collaboratives, sites communautaires ou réseaux sociaux, les courriels, le recueil de données déclaratives sur une application ou la collecte de paramètres physiologiques par objets connectés avec surveillance à distance, mais aussi la télémédecine où un médecin pratique des consultations ou des actes à distance. Elle est théoriquement au service de la personne et tend à une prise en charge individualisée, mais offre aussi de nouvelles possibilités d'analyse épidémiologique basée sur des masses de données hétérogènes (*big data*), ainsi que des aides au diagnostic au moyen de l'intelligence artificielle. Dans la prévention et la prise en charge de l'infection VIH, de nombreux défis sont particulièrement candidats à ces possibilités offertes par l'e-santé (cf. *infra*).

Quel impact de la recherche d'informations sur Internet et les réseaux sociaux sur le parcours de soin ?

En 2015, un étude a montré que la recherche d'informations sur le VIH et les infections sexuellement transmissibles était le premier *hotspot* de recherche en santé sur Internet dans la population générale [14].

En France, en 2018, dans une enquête par questionnaire portant sur les comportements d'usage, bénéfices et barrières perçues des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) et de leur médecin quant à l'e-santé, plus de la moitié des répondants ont déjà cherché des informations sur Internet : en premier lieu sur la prise en charge de l'infection VIH et la nutrition, par souci de soi et désir de renforcement des capacités d'autonomie et de responsabilité [15] (*encadré 1*).

Le fait de consulter plusieurs spécialistes, d'être plus à risque ou d'avoir plus de comorbidités augmente le souhait d'en savoir plus *via* Internet. En outre, plus les personnes ont un niveau d'études élevé, plus elles sont enclines à la recherche d'informations sur Internet : cela interroge sur l'équité de l'accès à l'information et renforce les enjeux de ce qui est appelé la *literacy* en santé, c'est-à-dire rendre une information explicite pour tout un chacun (la culture en santé). Autre point à relever : près d'un quart des PVVIH répondants ne vérifiaient pas la source des informations et la date de leur publication. Aussi 74 % d'entre eux aimeraient que leur médecin leur propose ou leur conseille des sources internet à consulter, des sites ou liens, sans qu'ils leur aient jamais demandé au moment de l'enquête. À ce jour, il n y a ni en France ni ailleurs dans le monde de structure institutionnelle en charge du dossier de la qualité de l'information médicale sur Internet. Or, du fait de la réticence à parler de ses recherches personnelles à son médecin, ne sachant pas la position de celui-ci vis-à-vis d'Internet, la question cruciale

Encadré 1 Exemples de sites fournisseurs d'information : Doctissimo, site pyramidal – Seronet, site communautaire

Certains sites, fournisseurs d'informations médicales sont très fréquemment consultés, et, parmi eux, **Doctissimo** vient en tête. En avril 2019, la progression des visites mensuelles ne tarit pas avec plus de 132 millions de pages vues. Et d'autres sites dédiés spécifiquement au VIH tel **Seronet** (AIDES) sont aussi une bonne source de connaissances.

PROCES VERBAL SITES UNIFIES
AVRIL 2019
Période de référence : semaine 14 à 17

Doctissimo
Doctissimo.fr

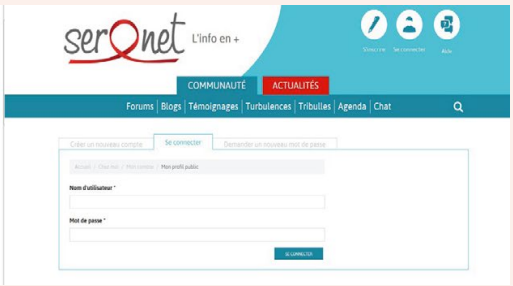
ACPM OJD

TOTAL SUR LE MOIS CALENDAIRE

	Total Unifie	Site Fixe	Site Mobile
Visites	49 635 256	10 175 317	39 459 939
Dont Visites France	37 699 267	7 845 638	30 043 629
Pages Vues*	132 129 396	28 685 411	103 443 985

EVOLUTIONS

	M/M-1	M/M-12
Visites Mensuelles	2,59 %	21,71 %
Pages Vues* Mensuelles	1,27 %	56,93 %



est celle de la fiabilité et du choix des sites consultés (cf. *infra*). Aussi, certains plaident pour que cette gestion de la qualité de l'information devienne un sujet prioritaire pour les associations de patients, puisque ces recherches pourraient permettre des pratiques d'autodiagnostic et/ou une automédication. Effectivement, 48 % des PVVIH répondantes à l'enquête sus-citée ont modifié, suite à leurs recherches sur Internet, leur façon de s'occuper de leur santé. Ceci devient donc un sujet d'importance car entre intérêt commerciaux, désir de reconnaissance des auteurs et dérives sectaires, il est nécessaire d'acquérir de l'habileté dans l'usage des moteurs de recherche pour ne pas avoir des comportements inappropriés. La confiance majeure en l'information recueillie auprès des médecins (évaluée à 90 %) révèle que les PVVIH ne voient pas Internet comme une alternative au médecin, mais plutôt comme un moyen d'identifier des questions à poser ou d'avoir une seconde opinion. La majorité veut améliorer ses connaissances – sans considérer que c'est par méfiance – et savoir trouver des informations santé de qualité pour parfaire son autonomie en santé.

Concernant les réseaux sociaux, la participation à des forums sur le VIH est très faible (19 % dans l'enquête sus-citée), probablement par crainte de la discrimination dont les PVVIH pourraient faire l'objet, à la différence des patients atteints d'autres pathologies chroniques qui sont 30 % à discuter ou échanger au sujet de leur maladie. Les récents problèmes de confidentialité soulevés sur les réseaux participatifs semblent avoir mis à mal les échanges au sujet de la santé, en particulier du VIH, au sein d'un réseau social. S. Marhefka a cependant rapporté l'expérience réussie d'un groupe pilote virtuel de femmes séropositives précaires aux États-Unis dans un cadre d'interventions communautaires [16]. En 2015, ce type d'initiative a aussi permis d'augmenter les ressources en faveur des jeunes adultes séropositifs en Afrique [17]. Une revue systématique de la littérature sur les avancées en termes de e-santé dans la continuité des soins des PVVIH faisait état d'autant d'interventions *via* des réseaux sociaux existants ou à venir que d'applications sur smartphone ou de sites web [18].

Plus aucun domaine n'échappe à la digitalisation

Dans la prévention et la prise en charge de l'infection VIH, de nombreux défis sont particulièrement candidats à ces possibilités offertes par les objets connectés et les applications mobiles.
La m-santé est définie comme *« les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil »*. On dénombre déjà beaucoup d'applications pratiques, comme HIVSmart, application canadienne qui offre un service complet destiné à aider la personne à comprendre pourquoi faire le test, jusqu'à la connecter aux services nécessaires et aux soins. Il en existe d'autres comme Hiv/Aidstestapp ou Seronet/La vie en +, créé par l'association Aides en France (*encadré 2*). Cependant, elles ne sont pas encore beaucoup utilisées et les médecins y portent peu d'intérêt pour l'instant.

Encadré 2 Exemple d'application dédiée à la prévention

Une application de prévention **QiSS™** a été élaborée par le laboratoire Janssen, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, et le Centre gratuit d'information de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP. Cette application, recommandée par la Chaire UNESCO Santé sexuelle et Droits humains, est destinée à sensibiliser et informer de manière ludique les 15-25 ans sur les infections sexuellement transmissibles (IST).

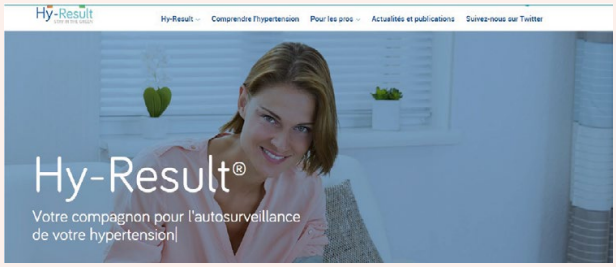
QISS™ : une application pour sensibiliser les 15-25 ans au VIH

Les PVVIH et les médecins ont été aussi interrogés sur ce sujet dans l'enquête française sus-citée [15] : si près d'un tiers des 325 personnes ayant répondu au questionnaire ont déjà téléchargé des applications santé/bien-être, dont 3 % conseillés par leur médecin, seuls 10 % déclarent les utiliser au moment de l'enquête [19]. Ces derniers sont plus jeunes, plus diplômés et utilisent déjà les applications dans leur vie sociale et sexuelle. Quant aux objets connectés, seuls 22 % en possèdent au moins un, leurs caractéristiques sociales étant identiques à celles des utilisateurs d'applications, et 11 % les utilisent encore aujourd'hui (*encadrés 3 et 4*). C'est ce qu'estiment environ les 24/229 médecins qui disent connaître les habitudes de leurs patients à ce sujet. Est-ce parce qu'ils sont jugés trop intrusifs dans leur vie, comme c'est le cas pour 56 % des PVVIH enquêtés ? Est-ce en raison du manque de sécurité, en termes de confidentialité et de partage de données personnelles, que ce désintérêt se fait sentir ? (seules les données de santé à caractère personnel des dispositifs médicaux connectés sont protégées par la loi et non les autres).

Car cette connectivité captant les états physiologiques et corporels et les transformant en données biométriques pourrait instaurer un bio-contrôle intrusif par les fournisseurs d'accès, voire des compagnies d'assurance et de santé.

Encadré 3 Exemple d'objet connecté « santé »

L'utilité de l'auto-mesure est démontrée pour la **pression artérielle** à condition d'utiliser un appareil homologué. Son intérêt dépend « de la nature du capteur, de l'état de santé du patient et de l'interprétation qu'on en fait », dit le Dr Postel-Vinay. Ce spécialiste a mis au point, en association avec l'Hôpital Georges-Pompidou, un algorithme d'interprétation des résultats pour la tension. L'application s'appelle Hy-Result. Car, sans l'interprétation, le risque est de tomber dans l'hyper-anxiété ou au contraire le déni.



Encadré 4 Attention les objets connectés estampillés « santé » ne le sont pas tous

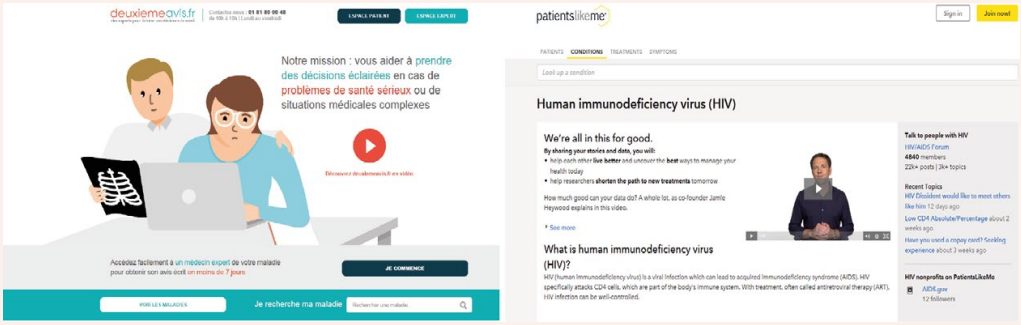
Les objets connectés liés à la santé et au fitness sont très à la mode. Ils peuvent être une aide pour garder une bonne hygiène de vie et prévenir le risque cardiovasculaire. Mais attention aux objets estampillés « santé » et qui sont plus des jouets qu'autre chose. Citons l'exemple des fameux **podomètres** : « Ce qui est bon pour la santé, c'est une marche rapide, dans un endroit aéré. Si c'est pour compter ses pas à faire les boutiques dans une ville polluée, aucun intérêt. »

Une étude récente auprès de PVVIH en Afrique résume bien la situation [20]. Les auteurs y relèvent une utilisation croissante d'applications mobiles et de sites web par les travailleurs sociaux et communautaires pour répondre en temps réel aux questions des HSH et bisexuels et leur apporter de l'information sur la santé sexuelle, la prévention, le dépistage et les soins vis-à-vis des IST/VIH. Les problématiques éthiques suivantes ont été soulevées : 1) nécessité de mieux appréhender les frontières personnelles et professionnelles avec les usagers ; 2) *quid* de la divulgation de renseignements personnels au professionnel ? ; 3) comment préserver la confidentialité et l'anonymat des usagers ? ; 4) quelles mesures de sécurité et de stockage des données en ligne ? Au sein du projet EMERGE, les discussions au sujet des plateformes d'échanges ont identifié la nécessité de mettre en place un très haut niveau de sécurité, la stigmatisation

étant toujours élevée vis-à-vis des personnes infectées par le VIH et, à la différence du *hacking* d'un compte bancaire, le mal social est irréparable [21] (*encadré 5*).

Encadré 5 Prudence, certaines applications demandent des informations médicales pas toujours suffisamment sécurisées…

D'autres applications, non spécifiquement dédiées au VIH, soit médicales soit associatives peuvent apporter des informations complémentaires, par exemple : « Deuxième avis », « Patientlikeme ». Celles-ci, proposant aux patients un deuxième avis médical pour un diagnostic ou de dévoiler leurs pathologies publiquement, suscitent nombre d'interrogations éthiques.



Ce frein à l'utilisation de la m-santé ne serait-il pas explicable aussi par un suivi insuffisant, des manques de conseil ou d'analyse individuelle pertinente ? On remarque, dans l'enquête sus-citée, que pour les PVVIH, l'application idéale serait celle du suivi des vaccinations puis de santé globale, et son but serait de mieux communiquer avec leur médecin, alors que 42 % des médecins n'y voient aucun intérêt et les autres une utilité dans la gestion de leur agenda et un lien social ; moins d'un cinquième pensent que cela peut renforcer leur relation avec les patients. L'usage des technologies numériques dans l'exercice de la médecine n'en est qu'à ses prémices et, pour l'instant, les bénéfices et risques de la m-santé sont mal connus des professionnels de santé et les résultats publiés restent controversés, à l'exception de ceux concernant les dispositifs médicaux connectés qui permettent un télé-suivi synchrone apportant des bénéfices significatifs dans la prévention de l'insuffisance cardiaque et la gestion du diabète. En cause, le défaut d'organisation professionnelle dans l'utilisation de ces technologies, le manque de coopération entre industriels, patients et professionnels pour assurer fiabilité et sécurité des usages, ainsi qu'une méthodologie d'étude non adaptée aux usages habituels des professionnels qui plaident pour une co-construction et une recherche commune entre industriels, patients et professionnels de santé.

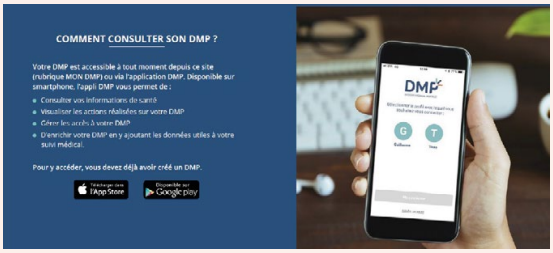
Ces barrières organisationnelles ont cependant pu être dépassées par certaines applications dédiées au suivi des PVVIH, aussi bien pour renforcer l'observance au traitement que pour la continuité des soins aux États-Unis et au Canada [22]. Ceci semble différent dans les pays à faibles revenus, pour lesquels la m-santé pourrait répondre aux carences d'accès aux soins de la population. En Afrique du Sud, en 2016, l'équipe de A. Van Heerden a constitué des focus groupes de discussions entre soignants, acteurs communautaires et PVVIH au sujet des outils de dépistage et d'aide à la prise en charge à domicile : leur conclusion est que la m-santé pourrait répondre au manque de communication entre les acteurs sur l'état exact de la santé du patient et à une meilleure qualité des données envoyées aux tutelles pour l'allocation des ressources aux personnes [23]. Mais la diffusion à l'échelle d'un pays se fait attendre.

La télémédecine et la collecte des informations personnelles : vers une meilleure prise en charge si le respect de la confidentialité est assuré

La télémédecine englobe la téléconsultation ou consultation individuelle à distance, la télésurveillance ou surveillance d'une personne malade à distance par des professionnels de santé, et la télé expertise ou l'échange d'avis entre médecins. Elle repose sur le même socle que l'e-santé, c'est-à-dire un système qui organise les échanges d'information par voie informatique. Et c'est sur cette base qu'est possible l'exploitation du dossier médical partagé (*encadré 6*). Une enquête effectuée en France en 2018 révèle que 67 % des PVVIH et 62 % des médecins acceptent le fait que la collecte d'informations personnelles informatisées améliore la qualité des soins et le suivi, et montre que l'e-santé est une bonne chose pour 70 % des PVVIH et 81 % des médecins car elle améliore la coordination entre les différents professionnels et lutte contre les déserts médicaux [24]. En effet, même si aucune étude dans le champ du VIH ne l'a encore prouvé, des résultats en termes de prévention, de consultations ou d'hospitalisations évitables et de renouvellement de l'offre de soins ont été constatés en diabétologie et cardiologie, dont les facteurs de succès semblent avoir été l'intégration dans un même dispositif de plusieurs outils (applications, objets connectés, télémédecine, intelligence artificielle/aide à la décision en temps réel). Mais un peu plus de la moitié des PVVIH et des médecins n'ont pas confiance en l'utilisation qui peut en être faite. Le questionnement porte essentiellement sur la confidentialité des données. La majorité des PVVIH – de par la discrimination dont ils peuvent faire l'objet – et de leurs médecins est très sensible à ce sujet, et ce dans une période où le milieu industriel de la santé recherche, de façon légitime, une vision du marché à long terme des nombreuses applications du numérique et où les professionnels de la santé s'engagent dans les nouvelles organisations de soins. Dans ces nouvelles organisations, les patients pourront, par exemple, entrer des données en direct dans leurs dossiers médicaux pour apporter des informations importantes avant une consultation. En 2018, dans l'enquête sus-citée, presque la moitié des PVVIH étaient prêts à remplir un dossier médical en ligne. Mais des freins pourraient être levés : A. Luque montre qu'à New York, les PVVIH les plus pauvres appartenant

Encadré 6 Le Dossier médical partagé en France

En France, gratuit, confidentiel et sécurisé, le **Dossier médical partagé**, édité par la Caisse nationale de l'assurance maladie conserve précieusement vos informations de santé en ligne. Il vous permet, si vous l'autorisez, de les partager avec tous les professionnels de santé qui vous prennent en charge. À chaque instant, vous gardez le contrôle de l'accès au service, qui est hautement sécurisé. Vous pouvez ajouter une information (personne à prévenir en cas d'urgence, personne de confiance, directives de fin de vie, etc.) ou décider de masquer certains documents, et être averti par e-mail chaque fois qu'un nouveau document est ajouté.



aux minorités ethniques ont des difficultés pour accéder à leurs données de santé en ligne du fait de freins pécuniaires, d'attitudes négatives vis-à-vis de la norme sociale, de méfiance vis-à-vis de l'outil conjuguée à un manque d'habileté à naviguer sur le Web [25]. Finalement, après information sur les bénéfices, la majorité (86 %) aimerait pouvoir accéder à leurs données et s'entretenir avec leur soignant *via* une tablette – plus confidentielle – sur le lieu de soins et 70 % souhaiteraient être formés à cette utilisation. Ce développement de services aux patients est un des enjeux de l'e-santé dont l'objectif est de réduire l'asymétrie d'information avec le médecin.
Au moment où était effectuée l'enquête française, les actes de télémédecine faisaient tout juste l'objet d'une prise en charge par l'Assurance maladie et étaient remboursés dans les mêmes conditions qu'une consultation classique en France. L'acceptabilité des médecins (40 %) était plus faible que celle des patients (60 %), qui étaient encore plus nombreux à l'accepter s'il s'agissait de l'établissement de certificats médicaux et de renouvellements d'ordonnances (75 %), ce qui est proche, en ce qui concerne les patients PVVIH, des résultats des enquêtes d'opinion sur ce sujet en population générale.

Conclusion

Progressivement, les systèmes de santé se remanient du fait de ces innovations en e-santé qui obligent à modifier le rôle des acteurs, à rendre le patient plus autonome, à créer de nouveaux métiers dans les secteurs médicaux et sociaux. Une vigilance éthique doit être maintenue pour éviter les inégalités d'accès (financières, cognitives et culturelles), il faut veiller à ce que l'abondance de données et de rationalisation ne devienne pas une entrave à l'approche holistique du patient, et rester critique sur la confidentialité des données et leur sécurité.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Santé numérique : Protéger le citoyen sans freiner l'innovation. *Médecins* 2018;56:10.

[2] Cognard S. Pannes et pirates. *Pratiques* 2017;79:41.

[3] Une attaque informatique de portée mondiale crée la panique. *Le Monde* 12 mai 2017. [Internet] https://www.lemonde.fr/pixels/article/2017/05/12/des-hopitaux-anglais-perturbes-par-un-rancongiciel_5127034_4408996.html

[4] Thoër, C. Internet : un facteur de transformation de la relation médecin-patient ? *Communiquer, Revue de communication sociale et publique* 2013;10:1-24.

[5] Mayère A. Communication organisationnelle et organisations de santé : enjeux et perspectives. *Communiquer, Revue de communication sociale et publique* 2013;8:99-111.

[6] Boudier F, Bensebaa F, Jablanczy A. L'émergence du patient-expert : une perturbation innovante. *Innovations* 2012;39:13-25.

[7] Fainzang S. Patients, médecins et santé connectée. *Pratiques* 2017;79:32-4.

[8] Levy AG, Scherer AM, Zikmund-Fisher BJ, *et al*. Prevalence of and factors associated with patient nondisclosure of medically relevant information to clinicians. *JAMA Netw Open* 2018;1:e185293.

[9] Audrain-Pontevia AF, Menvielle L. Do online health communities enhance patient-physician relationship? An assessment of the impact of social support and patient empowerment. *Health Serv Manage Res* 2018;31:154-62.

[10] Akrich M, Rabeharisoa V. L'expertise profane dans les associations de patients, un outil de démocratie sanitaire. *Santé Publique* 2012;24:69-74.

[11] Akrich M, Méadel C. Internet : intrus ou médiateur dans la relation patient/médecin ? *Santé, Société et Solidarité* 2009;(2):87-92.

[12] Pitts V. Illness and Internet empowerment: Writing and reading breast cancer in cyberspace. *Health (London)* 2004;8:33-59.

[13] Méadel, C, Akrich, M. Internet, tiers nébuleux de la relation patient-médecin. *Tribunes de la Santé* 2010;29:41-8.

[14] Li F, Li M, Guan P, *et al.* Mapping publication trends and identifying hot spots of research on internet health information seeking behavior: A quantitative and co-word biclustering analysis. *J Med Internet Res* 2015;17:e81.

[15] Jacomet C, Bastiani P, Prouteau J, *et al*. Comportements d'usage, bénéfices et barrières perçues des personnes vivant avec le VIH et de leur médecin quant à l'e-santé. Partie 1 : la recherche d'informations sur internet et les réseaux sociaux. *Soumis à publication.*

[16] Marhefka SL, Iziduh S, Fuhrmann HJ, *et al*. Internet-based video-group delivery of Healthy Relationships – a "prevention with positives" intervention: Report on a single group pilot test among women living with HIV. *AIDS Care* 2013;25:904-9.

[17] Gaysynsky A, Romansky-Poulin K, Arpadi S. "My YAP Family": Analysis of a Facebook group for young adults living with HIV. *AIDS Behav* 2015;19:947-62.

[18] Muessig KE, Nekkanti M, Bauermesister J, *et al.* A systematic review of recent smartphone, Internet and Web 2.0 intervention to adress the HIV continuum of care. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12:173-90.

[19] Jacomet C, Ologeanu-Taddei R, Prouteau J, *et al*. Comportements d'usage, bénéfices et barrières perçues des personnes vivant avec le VIH et de leur médecin quant à l'e-santé. Partie 2 : applications et objets connectés. *Soumis à publication*

[20] Fantus S, Souleymanov R, Lachowsky NJ, *et al.* The emergence of ethical issues in the provision of online sexual health outreach for gay, bisexual, two-spirit and other men who have sex with men: Perspectives of online outreach workers. *BMC Med Ethics.* 2017;18:59.

[21] Marent B, Henwood F, Darking M; EmERGE Consortium. Development of an mHealth platform for HIV care: Gathering user perspectives through co-design workshops and interviews. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018;6:e184.

[22] Hightow-Weidman L, Muessig K, Knudtson K, *et al.* A gamified smartphone app to support engagement in care and medication adherence for HIV-positive young men who have sex with men (AllyQuest): Development and pilot study. *JMIR Public Health Surveill* 2018;4:e34.

[23] Van Heerden A, Harris M D, Van Rooyen H, *et al.* Perceived mHealth barriers and benefit for home-based HIV testing and counseling and other care; qualitative findings from health officials, community health workers and persons living with HIV in South Africa. *Soc Sci Med* 2017;183:97-105.

[24] Jacomet C, Linard F, Prouteau J, *et al*. Comportements d'usage, bénéfices et barrières perçues des personnes vivant avec le VIH et de leur médecin quant à l'e-santé. Partie 3 : télémédecine et collecte d'informations personnelles. *Soumis à publication.*

[25] Luque AE, Van Keken A, Winters P, *et al.* Barriers and facilitators of online patient portals to personal health records among persons living with HIV: Formative research. *JMIR Res Protoc* 2013;2:e8.

Prévention du VIH

Coordination : Joseph Larmarange, Jade Ghosn

Prévention du VIH – Introduction

Joseph Larmarange

La prévention primaire de l'infection à VIH vise à réduire la transmission du virus d'une personne infectée à un individu non infecté et, ainsi, éviter de nouvelles infections. La diminution du nombre de nouvelles infections est essentielle pour espérer atteindre le contrôle de l'épidémie. En quatre décennies, les moyens de prévention à notre disposition ont fortement évolué. Ils concernent les différentes voies de transmission du virus : (1) transmission de la mère à l'enfant ; (2) transmission par voie sanguine ; (3) transmission par voie sexuelle.

La prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PTME) est la première des stratégies de prévention à avoir suscité un espoir majeur. Actuellement, dans les programmes où l'administration des traitements et le suivi de la femme enceinte sont optimaux, le taux de transmission est largement inférieur à 1 % [1]. La PTME est abordée plus en détail dans la thématique « Conception, grossesse, parentalité » de cet ouvrage.

La prévention de la transmission sanguine est abordée dans des cadres et chapitres spécifiques : (1) *la prévention et prise en charge des addictions aux drogues,* portant notamment sur la prévention de la transmission liée au partage de seringues chez les usagers de drogues injectables (programmes de réduction des risques, dont les programmes d'échange de seringues, et prise en charge de l'addiction aux drogues) ; (2) *le risque de transmission virale en milieu de soins,* où sont traités les différents outils mis en place pour réduire la transmission du VIH dans un contexte de soins et la gestion des accidents d'exposition au sang ; et (3) *la sécurité transfusionnelle.*

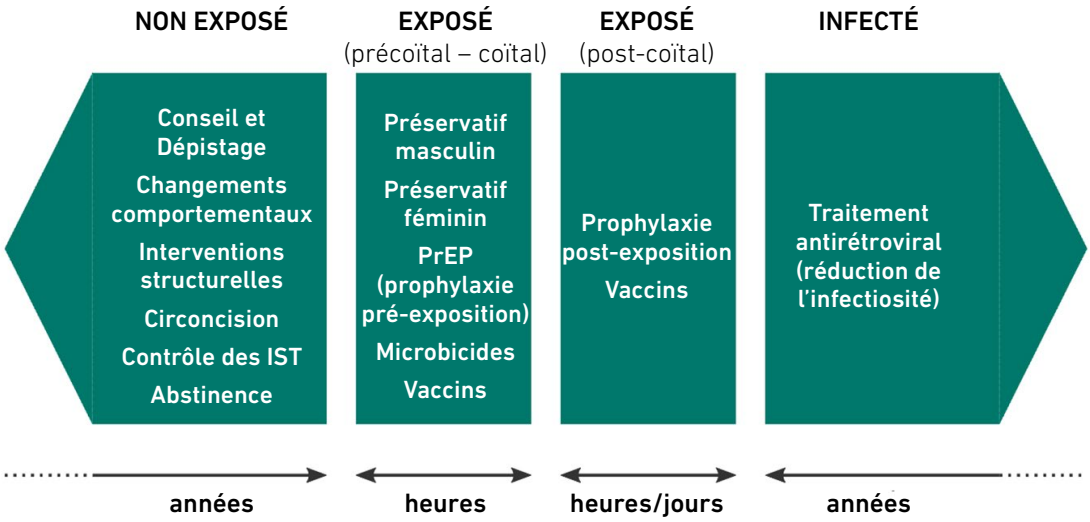
Le champ de la **prévention sexuelle** a, quant à lui, fortement évolué au cours des dernières décennies. Pendant longtemps, la prévention sexuelle a été envisagée principalement sous l'angle des politiques dites « ABC » : Abstinence, Fidélité (*Be faithful* en anglais) et Condom (préservatif), avec l'objectif avant tout de modifier de manière durable les comportements individuels. Les programmes centrés sur l'abstinence ont fait l'objet de nombreuses critiques [2,3], leur efficacité n'ayant jamais été démontrée [4]. La fidélité comme stratégie de prévention ne s'avère efficace, quant à elle, que dans le cadre d'une relation stable et à condition qu'elle soit appliquée par les deux partenaires. Le préservatif (prévention mécanique), utilisé systématiquement et de manière adéquate, constitue un outil de prévention très efficace, comme cela a été démontré très tôt dans l'épidémie [5]. Cependant, son utilisation est rarement parfaite : son efficacité a été estimée, dans une méta-analyse, à environ 80 % en comparant les taux d'infection observés entre les personnes déclarant utiliser systématiquement le préservatif et celles déclarant ne jamais l'utiliser [6].

Au cours des années 2000, la palette de nouveaux outils de prévention s'est élargie progressivement (*figure 1 et tableau 1*) : évaluation et diffusion du préservatif féminin, prise en considération de facteurs structurels (contexte légal, stigmatisation sociale, facteurs politiques, organisation du système de soins…), effet préventif du dépistage, contrôle des infections sexuellement transmissibles (IST)…

Surtout, on a assisté au cours des quinze dernières années à la mise au point d'interventions biomédicales d'une très grande efficacité. On ne dispose pas encore de vaccins ou de microbicides féminins (dispositifs locaux) suffisamment efficaces. Mais

les connaissances sur l'effet de la circoncision et sur l'utilisation des antirétroviraux à des fins préventives (traitement post-exposition (TPE), traitement comme moyen de prévention (TasP) et prophylaxie préexposition (PrEP) ont profondément modifié les stratégies et progressivement fait changer les pratiques.

Figure 1 Opportunités pour prévenir la transmission sexuelle du VIH



Adapté de [7].
IST : infection sexuellement transmissible.

Tableau 1 Synthèse de l'efficacité des différentes stratégies de prévention

Domaine	Outil/Stratégie	Efficacité
Interventions comportementales	Abstinence	Efficace en théorie. Mais inefficacité des programmes de promotion de l'abstinence.
	Fidélité	Efficace en théorie entre partenaires de même statut sérologique. En pratique, contaminations intra-couples observées du fait qu'un des deux partenaires était infecté en dehors du couple.
	Préservatif masculin	Efficacité maximale quand utilisé systématiquement et correctement. De l'ordre de 80 % en conditions réelles parmi des couples déclarant l'utilisant systématiquement.
	Préservatif féminin	Efficacité maximale quand utilisé systématiquement et correctement. De l'ordre de 70 % en conditions réelles parmi des couples déclarant l'utiliser systématiquement.
	Interventions brèves visant les changements de comportements	Variable selon les études. Non concluant.
	Conseil et dépistage	Effet variable selon les études en termes de changements des comportements. Non concluant.

Tableau 1 (Suite)

Domaine	Outil/Stratégie	Efficacité
Interventions comportementales	Incitations financières	Variable selon les études. Non conclusif. Possibilité de passage à l'échelle discutable.
	Stratégies séro-adaptatives	Moins efficace que le préservatif. Efficacité par rapport à l'absence d'autre stratégie préventive difficilement mesurable.
Interventions biomédicales	Traitement antirétroviral (pour les personnes vivant avec le VIH)	Effet préventif très élevé, dès lors que la charge virale est contrôlée.
	Traitement post-exposition	Très efficace, surtout si pris très rapidement après l'exposition.
	PrEP orale continue	Très élevée, fortement dépendante de l'observance.
	PrEP orale à la demande	Très élevée chez les homosexuels masculins. Non recommandée chez les femmes.
	PrEP par antirétroviraux à longue durée d'action (implants, injections…)	En cours d'évaluation.
	Circoncision	Réduction de 60 % du risque d'infection chez les hommes hétérosexuels. Bénéfice indirect pour les femmes. Résultats non conclusifs pour les homosexuels masculins.
	Dépistage et traitement des IST	Non conclusif.
	Microbicides et anneaux vaginaux	Efficacité encore partielle et limitée à ce jour. Pas encore de dispositif utilisable en routine.
	Vaccin préventif	Efficacité encore partielle et limitée à ce jour. Pas encore de dispositif utilisable en routine.
Interventions structurelles	Accès à l'éducation	Efficacité préventive difficilement mesurable.
	Décriminalisation du travail sexuel, de l'homosexualité, de l'usage de drogues	Efficacité préventive difficilement mesurable.
	Programme de réduction des discriminations	Efficacité préventive difficilement mesurable.
	Gratuité des soins	Efficacité préventive difficilement mesurable.

On dispose aujourd'hui d'une palette diversifiée d'outils de prévention efficaces. Cependant, aucun d'entre eux ne constitue de solution miracle, adaptée à toutes et tous et à toutes les étapes de la vie. La notion de **prévention combinée**, qui consiste à offrir un maximum de choix aux personnes les plus exposées au VIH, est essentielle si l'on veut espérer pouvoir, un jour, contrôler l'épidémie, à condition de ne pas succomber

aux sirènes d'un « tout biomédical » et de mesurer pleinement les enjeux programmatiques, opérationnels, sociaux, comportementaux et politiques qui nous font face.
Les préoccupations quotidiennes des personnes ne se limitent pas à la sphère de la santé. Des difficultés économiques, sociales, sentimentales, juridiques, environnementales peuvent faire obstacle au désir de prendre soin de sa santé. De même, leurs priorités sanitaires ne se focalisent pas nécessairement sur la question du VIH. Il est dès lors essentiel de penser la prévention du VIH dans une vision plus globale de la santé, centrée sur les individus, notamment à travers des approches globales en santé sexuelle et reproductive. Une prévention effective ne peut être atteinte par une réponse unique, mais en combinant des approches complémentaires, globales et intégrées.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Coovadia H. Antiretroviral agents – how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS. *N Engl J Med* 2004;351:289-92.

[2] Hardon A. Confronting the HIV/AIDS epidemic in sub-Saharan Africa: Policy versus practice. *Int Soc Sci J* 2005;*57*:601-8.

[3] Potts M, Halperin DT, Kirby D, *et al.* Public health. Reassessing HIV prevention. *Science* 2008;320:749-50.

[4] Underhill K, Operario D, Montgomery P. Systematic review of abstinence-plus HIV prevention programs in high-income countries. *PLoS Med* 2007;4:e275.

[5] de Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. *N Engl J Med* 1994;331:341-6.

[6] Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003255.

[7] Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, *et al.* The spread, treatment, and prevention of HIV-1: Evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 2008;118:1244-54.

Stratégies comportementales et prévention mécanique

Gilles Pialoux

Prévention comportementale

La « prévention comportementale » vise à susciter et/ou soutenir les modifications des pratiques des personnes exposées au VIH, avec pour objectif de limiter le risque d'acquisition ou de transmission du VIH. Ce sont donc des outils de réduction des risques lors de rapports sexuels, de la grossesse ou encore de l'utilisation de drogues. Ce chapitre se concentre sur la question de la transmission sexuelle.
Il est habituel, au regard des chiffres de l'épidémie, par exemple en France, de considérer que les approches comportementales ont fait la preuve de leurs limites. Force est de constater que la prévention comportementale – souvent réduite à tort au « tout capote » – a progressivement été perçue comme une vision un peu dépassée de la prévention. Le débat sur l'utilité et l'efficacité des formes de prévention comportementales et/ou mécaniques a été ravivé récemment par :

- l'augmentation des pratiques sans préservatif, particulièrement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) infectés par le VIH ou utilisateurs de la prophylaxie préexposition (PrEP) ;
- le maintien à un haut niveau des nouvelles contaminations chez les HSH, les migrants originaires d'Afrique subsaharienne en Europe, les jeunes dans le monde, les Afro-caribéens aux États-Unis, les injecteurs de nouvelles drogues de synthèse ou d'opioïdes aux États-Unis ;
- l'explosion des infections sexuellement transmissibles (IST) dans certaines populations, associée à d'importants niveaux de résistance aux principaux antibiotiques utilisés contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* ;
- et enfin une couverture antirétrovirale toujours insuffisante dans le monde, ne permettant pas à des millions de personnes de bénéficier de l'effet *Treatment as Prevention* (TasP), et des difficultés d'accès à la PrEP dans certains pays ou certaines populations.

Cette prévention est qualifiée de « diversifiée » (terme préféré à « prévention combinée »), car elle associe des mesures structurelles à des interventions biomédicales et comportementales dont aucune, prise isolément, ne constitue la panacée.

Techniques comportementales séro-adaptatives, ou sérotriage (*serosorting*)

Les techniques comportementales séro-adaptatives ont été développées par les HSH eux-mêmes à la fin des années 1990, bien avant l'arrivée du TasP et de la PrEP. Elles peuvent ainsi être définies, pour un homme non infecté par le VIH qui a des relations sexuelles avec d'autres hommes [1] :

- « Pas de rapports anaux non protégés » : pas de sexe d'aucune sorte, seulement du sexe oral, ou utilisation systématique du préservatif pendant tous les rapports sexuels anaux ;

- « Top exclusif » : rapports insertifs non protégés (par le préservatif) mais pas de rapport sexuel anal réceptif ;
- « Top non protégé » : rapports non protégés uniquement insertifs, relations sexuelles anales réceptives protégées par un préservatif ;
- « *Serosorting* pur » : rapports non protégés à la fois insertifs et réceptifs uniquement avec des partenaires séronégatifs pour le VIH ;
- « *Condom serosorting* » : rapports non protégés à la fois insertifs et réceptifs avec des partenaires séronégatifs pour le VIH ; rapports sexuels anaux protégés par préservatif avec des partenaires potentiellement sérodifférents ;
- « *Seropositioning* pur » : rapports non protégés mais uniquement des relations anales insertives avec des partenaires potentiellement sérodifférents ;
- « *Condom seropositioning* » : rapports non protégés réceptifs avec des partenaires perçus comme séronégatifs, relations sexuelles anales protégées avec des partenaires potentiellement sérodifférents.

Plusieurs études ou méta-analyses ont démontré que le sérotriage chez les HSH n'est efficace que pour prévenir la transmission du VIH lorsque les hommes connaissent exactement leur statut vis-à-vis du VIH [1,2]. Une récente méta-analyse montre que le sérotriage est associé à une augmentation de 64 % du risque de transmission, comparé à l'utilisation d'un préservatif pour le sexe anal chez les HSH [2].

Dans la population hétérosexuelle, les stratégies de changement de comportement de prévention utilisées, là aussi souvent de manière profane, par les couples sérodifférents pour le VIH comprennent l'abstinence sexuelle, l'utilisation correcte et systématique du préservatif et la réduction des partenariats sexuels extérieurs au couple [3]. Les interventions comportementales ont permis de réduire le nombre de rapports sexuels non protégés et d'augmenter considérablement l'utilisation de préservatifs rapportée [4-6]. Une récente étude randomisée nord-américaine a comparé l'efficacité d'une intervention de prévention auprès de couples comportant cinq séances d'intervention individualisée avec 10 à 15 items sur la réduction des risques VIH et IST (PACT : *Protect and Connect* + test rapide de dépistage) *vs* une seule session CTR (conseil + test rapide de dépistage), en termes d'efficacité de la prévention de la transmission du VIH et des IST, et d'usage du préservatif [7]. Ce type d'intervention permet de réduire les rapports sexuels sans préservatif et suggère qu'un programme d'intervention de prévention du VIH et des IST basé sur le couple pourrait freiner l'épidémie de VIH.

Abstinence

Rien n'indique, dans une méta-analyse Cochrane [8], que les programmes visant l'abstinence sexuelle, promue notamment en Afrique, puissent à eux seuls réduire le risque de transmission du VIH, bien au contraire. Les programmes évalués n'ont pas eu d'incidence sur les relations sexuelles vaginales non protégées, la fréquence des relations sexuelles vaginales, le nombre de partenaires, l'initiation sexuelle ou l'utilisation du préservatif. Les normes culturelles et sociales relatives au sexe et à la maternité au sein du mariage et des relations à long terme, ainsi que le désir personnel de concevoir, constituent un obstacle majeur à l'abstinence sexuelle dans les couples hétérosexuels de par le monde.

Interventions comportementales brèves

Des interventions comportementales brèves ont été développées dans les services de santé primaires pour promouvoir la santé sexuelle et prévenir le VIH, les IST et les grossesses non désirées, en particulier en utilisant la technique des entretiens motivationnels tels que définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) soit par entretien en face-à-face, soit en utilisant le multimédia ou avec une combinaison de face-à-face et de multimédia. Une revue générale portant sur 37 études et 56 536 participants conduit surtout à l'absence de conclusion et à la nécessité d'études complémentaires pour évaluer l'efficacité, l'acceptabilité, la faisabilité et le rapport coût-efficacité de ces interventions [9].

Prévention mécanique par préservatifs

La prévention mécanique concerne ici les préservatifs. Les autres outils de prévention mécanique (anneau vaginal, dispositif intra-utérin, diaphragme, gel vaginal ou rectal, insert, film vaginal…) sont traités dans le chapitre « Dispositifs locaux de prévention du VIH pour les femmes » ou sont encore à l'état de recherche clinique trop préliminaire.

Les préservatifs constituent des outils de base de la prévention contre le VIH, car non seulement largement accessibles, mais aussi permettant de protéger du VIH et des IST soi-même et les autres, et de prévenir les grossesses non désirées. C'est, avec les anneaux vaginaux, un des seuls outils qui ne cible pas uniquement le VIH dans la prévention des risques liés à l'acte sexuel.

Les données les plus solides disponibles sur l'efficacité du préservatif masculin viennent d'une revue de littérature de la base de données Cochrane, fondée sur 14 études observationnelles auprès de couples hétérosexuels sérodifférents [10]. L'analyse a comparé le taux de transmission du VIH au sein de couples qui déclaraient utiliser le préservatif masculin toujours et d'autres jamais. Ce taux de transmission du VIH était de 80 % inférieur parmi les couples qui déclaraient utiliser toujours le préservatif. Si cette baisse du taux de « seulement » 80 % peut surprendre compte tenu du fait que le latex protège à 100 % *ex vivo* la transmission du VIH, c'est qu'elle prend en compte le mésusage du préservatif.

Pour la population HSH, plusieurs études estiment un taux d'efficacité proche de 70 % avec l'utilisation constante déclarée du préservatif (par rapport à la non-utilisation) et aucune protection significative lors de la comparaison « utilisation parfois » *vs* « jamais ». Toutefois, ces études comportent les mêmes limites que celles qui ont porté sur des couples hétérosexuels.

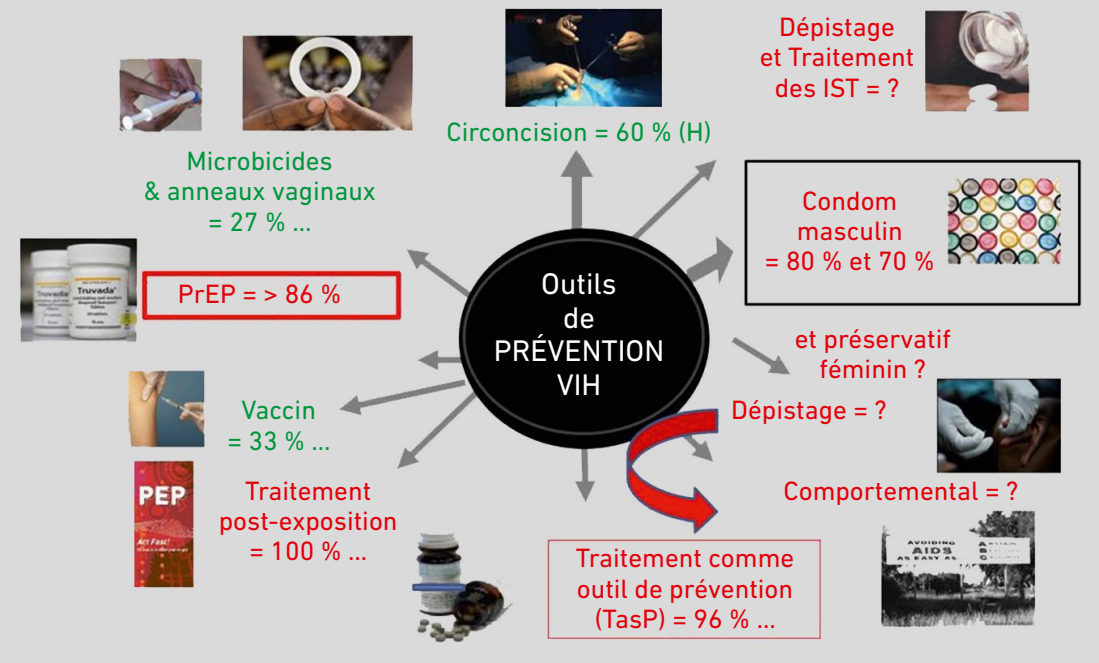
Enfin, en ce qui concerne le préservatif féminin, moins d'études ont évalué son efficacité à prévenir la transmission du VIH lors de rapports sexuels vaginaux ou anaux. Une revue systématique a conclu qu'il existait de nombreuses preuves que le préservatif féminin est efficace pour augmenter le nombre d'actes sexuels protégés et réduire l'incidence des IST [11].

Conclusion : complémentarité des approches comportementales et biomédicales

Toutes les méthodes de prévention ont des efficacités qui peuvent être théoriquement comparées (*figure 1*) même si l'on manque d'études randomisées comparant, par exemple, l'efficacité préventive du préservatif masculin à la PrEP. Pour autant, il n'est pas possible de dissocier les approches comportementales des approches biomédicales, car les premières constituent, par définition, des tentatives de modification des comportements de santé qui doivent bénéficier d'un accompagnement et d'un suivi psychosocial pour augmenter leur efficacité pratique. Tous les outils de prévention comportementale comportent le même risque d'échec, avec la mauvaise observance et la non pérennité et, de fait, une excellente corrélation entre observance et efficacité préventive.

Il semble enfin que l'une des stratégies à promouvoir est celle de la dicibilité du statut pour toutes les personnes exposés au VIH, et pas seulement les séropositifs, tout en considérant les risques liés à la sérophobie ou à la pénalisation de la transmission.

Figure 1 Efficacité préventive contre le VIH de différentes méthodes



Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Cassels S, Katz DA. Seroadaptation among men who have sex with men: emerging research themes. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013;10(4):305-13.

[2] Purcell DW, Higa D, Mizuno Y, *et al*. Quantifying the harms and benefits from serosorting among HIV-negative gay and bisexual men: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav* 2017;21:2835–43.

[3] Curran K, Baeten JM, Coates TJ, *et al.* HIV-1 prevention for HIV-1 serodiscordant couples. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:160-70.

[4] Allen S, Meinzen-Derr J, Kautzman M, *et al.* Sexual behavior of HIV discordant couples after HIV counseling and testing. *AIDS* 2003;17:733-40.

[5] Burton J, Darbes LA, Operario D. Couples-focused behavioral interventions for prevention of HIV: Systematic review of the state of evidence. *AIDS Behav* 2010;14:1-10.

[6] Ndase P, Celum C, Thomas K, *et al.* Outside sexual partnerships and risk of HIV acquisition for HIV uninfected partners in African HIV serodiscordant partnerships. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:65-71.

[7] El-Bassel N, Gilbert L, Goddard-Eckrich D, *et al*. Effectiveness of a couple-based HIV and sexually transmitted infection prevention intervention for men in community supervision programs and their female sexual partners A randomized clinical trial. *JAMA Network Open* 2019;2:e191139.

[8] Underhill K, Operario D, Montgomery P. Abstinence-only programs for HIV infection prevention in high-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005421.

[9] De Vasconcelos S, Toskin I, Cooper B, *et al.* Behaviour change techniques in brief interventions to prevent HIV, STI and unintended pregnancies: A systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0204088.

[10] Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1): CD003255.

[11] Vijayakumar G, Mabude Z, Smit J, *et al.* A review of female-condom effectiveness: Patterns of use and impact on protected sex acts and STI incidence. *Int J STD AIDS* 2006;17(10):652-9.

La circoncision

Bertran Auvert

Introduction

La circoncision se définit par l'ablation du prépuce, laissant le gland du pénis à découvert. Elle était pratiquée en Égypte il y a plus de 4 000 ans. Les hommes peuvent être circoncis pour des raisons traditionnelles d'ordre religieux, comme chez les juifs, les musulmans et les coptes. Ils peuvent l'être aussi pour des raisons traditionnelles d'ordre ethnique ou familial. La circoncision, qu'elle soit religieuse, ethnique ou familiale, est réalisée avant ou, parfois, au moment de la puberté. En Afrique, la circoncision s'est répandue bien avant l'arrivée de l'islam au VII^{e} siècle. Aux influences égyptienne et musulmane, s'est ajouté l'effet variable de la colonisation. Il en résulte qu'en Afrique, la circoncision est généralisée dans les pays ou régions à majorité musulmane, mais aussi dans de nombreux autres pays tels que le Bénin et le Cameroun. En revanche, elle est peu répandue en Afrique australe et de l'Est. Au total, les deux tiers de la population adulte masculine d'Afrique sont circoncis. Hors d'Afrique, des pays musulmans, d'Israël et des communautés juives, la circoncision est peu répandue. Néanmoins, aux États-Unis 70 % des hommes sont circoncis, et une forte proportion d'Australiens, de Canadiens et environ 80 % des Sud-Coréens le sont aussi.

Lien entre circoncision et infection par le VIH

Le premier article évoquant la possibilité que la circoncision réduise le risque d'infection des hommes par le VIH a été publié en 1986 [1]. Trois ans plus tard, une corrélation écologique est montrée : les pays africains où les hommes sont circoncis sont moins affectés par le VIH [2]. Dans les années 1990, ces données seront confirmées par des études montrant qu'en Afrique, où la transmission du VIH survient principalement dans le cadre de relations hétérosexuelles, les hommes circoncis sont en général moins infectés par le VIH que les non circoncis [3]. L'effet protecteur de la circoncision peut d'ailleurs prédominer sur l'effet du comportement sexuel. Ainsi, dans une étude épidémiologique menée en 2000, les hommes de Yaoundé (Cameroun), tous circoncis, déclaraient deux fois plus de partenaires sexuelles que ceux de Ndola (Zambie) et de Kisumu (Kenya), pas ou peu circoncis, alors que la prévalence de l'infection par le VIH y était quatre fois plus faible [4].

Les études expérimentales

Dans les années 2000, trois essais randomisés ont été menés en Afrique du Sud (2005), au Kenya et en Ouganda (2007), avec le même résultat : les hommes circoncis ont un risque 2,5 fois plus faible de s'infecter par le VIH. Autrement dit, la circoncision réduit le risque d'infection de 60 % [5-7]. La circoncision a alors été décrite comme une méthode préventive équivalente à un vaccin.

Explication de l'effet protecteur partiel

L'effet réducteur de la circoncision sur la transmission du VIH est probablement dû à plusieurs facteurs biologiques. La face interne du prépuce est une muqueuse riche en cellules cibles du VIH [8]. La circoncision, en supprimant la majeure partie du prépuce, réduit cette porte d'entrée. De plus, après la circoncision, la face interne restante se kératinise, devenant semblable à l'épithélium de la face externe, c'est-à-dire imperméable au virus. Enfin, la circoncision supprime l'espace sous-préputial, environnement chaud et humide favorable à la survie des pathogènes. Il en résulterait une réduction de survie du fragile VIH sur un pénis circoncis, et donc une diminution du risque d'infection.

Effets de la circoncision sur d'autres pathogènes

Les essais randomisés sus-cités ont aussi permis de démontrer que la circoncision réduisait le risque d'infection des hommes par le HSV-2 et les HPV [9,10].

Effet de la circoncision chez les homosexuels

Une revue de 62 études observationnelles, conduites dans des communautés d'hommes homosexuels diverses, n'a montré qu'un effet faible, mais significatif, de la circoncision sur l'infection par le VIH, le HSV-2 et les HPV [11]. Il est peu probable qu'un essai randomisé soit un jour conduit pour déterminer la valeur précise de ces effets. À ce jour, nous n'avons donc pas d'arguments solides pour une utilisation de la circoncision comme méthode collective de prévention chez les homosexuels, en admettant que cette méthode puisse être adoptée à large échelle.

Les femmes et la circoncision

Une revue systématique de 29 études conduites dans 14 pays a montré que les femmes rapportent être en faveur de la circoncision pour leur sexualité, l'hygiène ou le risque réduit d'infection [12]. Le mécanisme de cette réduction est indirect. En effet, les hommes circoncis étant moins à risque d'infection par le VIH, le HSV-2 et les HPV, les femmes ayant des partenaires circoncis seront donc moins exposées. Les incidences de ces infections chez les femmes, et donc aussi celle du cancer du col de l'utérus, devraient donc diminuer avec l'augmentation de la prévalence de la circoncision.

La circoncision comme outil de prévention en Afrique

L'organisme AVERT (www.avert.org) publie régulièrement une revue de l'utilisation de la circoncision comme moyen de réduire l'acquisition du VIH [13]. Il s'agit d'une pratique ancestrale déjà largement utilisée en Afrique. C'est une procédure unique et simple, dont le bénéfice est permanent et le coût faible. Elle est complémentaire des autres méthodes de prévention, telles que le dépistage de l'infection par le VIH, l'utilisation des préservatifs ou celles utilisant les antirétroviraux. L'acceptabilité en Afrique australe et de l'Est est excellente. Enfin, la circoncision est une occasion rare de faire de la prévention et du dépistage chez les jeunes hommes. Son seul risque documenté est celui de la chirurgie.

Mais la circoncision a des inconvénients. En effet, seuls les hommes sont directement concernés et la protection n'est que partielle. De plus, son utilisation à large échelle ne concerne que certaines régions d'Afrique. Par ailleurs, des craintes non argumentées, donc en fait des croyances, ont conduit certains activistes, chercheurs et cliniciens à lutter de manière virulente contre la prévention basée sur la circoncision. Ces craintes se sont avérées infondées : il a été démontré dans plusieurs pays d'Afrique que la circoncision n'entraîne pas de réduction de l'utilisation des préservatifs ou de modifications des comportements sexuels à risque, et qu'elle conduit à des réductions de l'épidémie de VIH [5,14].

Programme de prévention du VIH en Afrique par la circoncision

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'ONUSIDA ont, en 2007, recommandé la généralisation de la circoncision en Afrique, afin de lutter contre l'infection par le VIH. Des programmes de généralisation ont été mis en place dans les 14 principaux pays concernés par cette recommandation, c'est-à-dire les pays d'Afrique ayant une faible prévalence de la circoncision et une forte incidence du VIH. Ces pays sont anglophones, sauf le Rwanda, et situés en Afrique australe ou de l'Est. L'objectif était d'atteindre une prévalence de la circoncision de 80 % dans ces pays, ce qui nécessitait initialement 21 millions de circoncisions. Entre 2010 et 2017, plus de 18,5 millions de circoncisions médicalisées ont été réalisées [15]. Ce programme est donc un succès considérable. L'OMS estime qu'il a déjà permis d'éviter 230 000 infections par le VIH fin 2017, et que ce nombre devrait atteindre 1 million en 2030 [16]. Son coût sera de l'ordre de 2 milliards de dollars, financé en quasi-totalité par le fonds américain PEPFAR. Le prochain objectif de l'OMS est d'atteindre 90 % d'hommes circoncis dans la tranche d'âge 10-29 ans en 2021 dans ces pays. C'est un objectif réaliste. En effet, dans la communauté d'Orange Farm, en Afrique du Sud, où vivent 110 000 adultes, des campagnes de circoncision ont fait passer cette prévalence de 13 % en 2007-2008 à 55,4 % en 2010-2011, avec une prévalence en 2015 de plus de 87 % chez les 18-19 ans [17]. L'objet réel de ces programmes internationaux est de changer la culture relative à la circoncision pour en rendre la pratique pérenne. Ce n'est pas illusoire, car ces pratiques ont déjà évolué notablement au cours des XIXe et XXe siècles. Par exemple, l'abandon de la circoncision chez les Zoulous remonte au début du XIXe siècle sous l'influence de leur chef Dingiswayo. Aux États-Unis, les hommes ont acquis cette culture dans la première moitié du XXe siècle, et les Sud-Coréens dans la deuxième moitié.

Recherches en cours

Les recherches principales sur la circoncision ont été accomplies. Les recherches complémentaires actuelles concernent, par exemple, les techniques de circoncision, la mise en place de la circoncision infantile qui est déjà la norme dans les pays d'Afrique francophone, les méthodes pour convaincre les hommes de se faire circoncire, y compris par des incitations financières, les effets différentiels des circoncisions traditionnelles et médicalisées, et, enfin, l'étude PopART HPTN 071 qui teste la prévention de l'infection VIH par une combinaison de méthodes biomédicales (cf. *chapitre « Le traitement antirétroviral comme moyen de prévention »*).

Conclusion

Entre le premier article sur la circoncision en 1986 et le succès actuel des campagnes de prévention en Afrique, plus de 30 ans se sont écoulés. Les travaux de recherche scientifique, d'abord de type observationnel, puis expérimental et enfin opérationnel, couplés à un engagement de l'OMS et de l'ONUSIDA, et à un soutien financier important des États-Unis, ont permis ce succès. Même si cette méthode biomédicale de prévention garde des opposants, l'espoir est qu'elle permette une réduction importante des nouvelles infections par le VIH en Afrique australe et de l'Est. On devrait alors y atteindre des niveaux d'infection comparables à ceux que l'on observe en Afrique francophone subsaharienne.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Alcena V. AIDS in Third World countries. *N Y State J Med* 1986;86:446.

[2] Bongaarts J, Reining P, Way P, *et al.* The relationship between male circumcision and HIV infection in African populations. *AIDS* 1989;3:373-7.

[3] Weiss HA, Quigley MA, Hayes RJ. Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2000;14:2361-70.

[4] Auvert B, Buve A, Lagarde E, *et al.* Male circumcision and HIV infection in four cities in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:S31-40.

[5] Auvert B, Taljaard D, Rech D, *et al.* Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: Evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med* 2013;10:e1001509.

[6] Bailey RC, Moses S, Parker CB, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:643-56.

[7] Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, *et al.* Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: A randomised trial. *Lancet* 2007;369:657-66.

[8] Ganor Y, Zhou Z, Tudor D, *et al.* Within 1 h, HIV-1 uses viral synapses to enter efficiently the inner, but not outer, foreskin mucosa and engages Langerhans-T cell conjugates. *Mucosal Immunol* 2010;3:506-22.

[9] Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, *et al.* Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med* 2009;360:1298-309.

[10] Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, *et al.* Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: Results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis* 2009;199:14-9.

[11] Yuan T, Fitzpatrick T, Ko N-Y, *et al.* Circumcision to prevent HIV and other sexually transmitted infections in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis of global data. *Lancet Glob Health* 2019;7:e436-47.

[12] Morris BJ, Hankins CA, Lumbers ER, *et al.* Sex and male circumcision: Women's preferences across different cultures and countries. A systematic review. *Sex Med* 2019;7:145-61.

[13] AVERT. Voluntary medical male circumcision for HIV prevention. [Internet] www.avert.org/professionals/hiv-programming/prevention/voluntary-medical-male-circumcision

[14] Kong X, Kigozi G, Ssekasanvu J, *et al.* Association of medical male circumcision and antiretroviral therapy scale-up with community HIV incidence in Rakai, Uganda. *JAMA* 2016;316:182-90.

[15] UNAIDS. Miles to go – Global AIDS update 2018. [Internet] www.unaids.org/en/20180718_GR2018

[16] WHO. Voluntary medical male circumcision for HIV prevention. WHO progress brief, July 2018. [Internet] afro.who.int/publications/voluntarymedical-male-circumcision-hiv-prevention

[17] Marshall E, Rain-Taljaard R, Tsepe M, *et al*. Sequential cross-sectional surveys in Orange Farm, a township of South Africa, revealed a constant low voluntary medical male circumcision uptake among adults despite demand creation campaigns and high acceptability. *PloS One* 2016;11:e0158675.

PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION

Jade Ghosn, Pierre Gantner

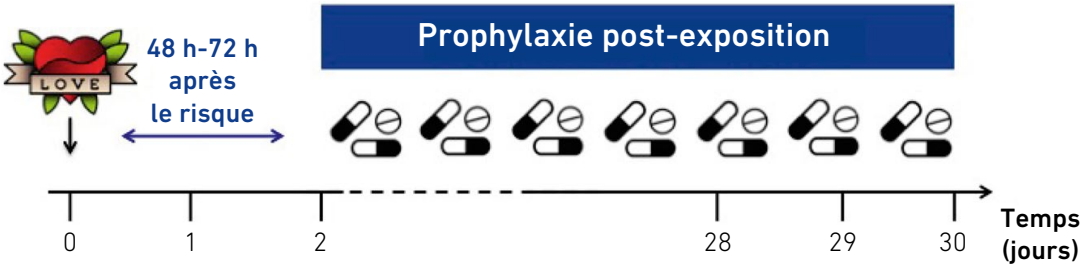
Introduction

Les interventions biomédicales pour prévenir l'infection par le VIH sont diverses, incluant l'utilisation de médicaments antirétroviraux (ARV). À l'heure actuelle il s'agit principalement de la prophylaxie post-exposition (PPE), largement utilisée dans le monde au cours des 20 dernières années, et de la prophylaxie préexposition (PrEP), récemment venue rejoindre l'arsenal des stratégies de prévention.
La PPE est utilisée depuis la mise sur le marché des premiers ARV, initialement chez des professionnels de santé exposés accidentellement au VIH dans le cadre de leurs fonctions. Son usage a ensuite été étendu aux personnes exposées sexuellement au VIH et après partage de matériel contaminé chez des personnes utilisatrices de drogues.
Dans le présent chapitre, nous allons décrire les grandes lignes de la prise en charge des personnes après une exposition sexuelle au VIH.

Concept de prophylaxie post-exposition

La PPE est ainsi utilisée dans le contexte d'une exposition sexuelle potentielle au VIH, c'est à dire après un rapport sexuel à risque, le plus fréquemment avec un partenaire de statut sérologique inconnu ou avec une personne infectée par le VIH non traitée par un traitement ARV ou ayant une charge virale plasmatique détectable.
La PPE consiste en une trithérapie ARV d'une durée de 28 jours, débutée dans les 48 à 72 heures suivant l'exposition sexuelle potentielle au virus (*figure 1*). La preuve de concept de cette stratégie a été établie dans un modèle d'infection par le SIV chez le macaque. Dans cette étude, plusieurs groupes de macaques ont débuté un traitement à différents temps suivant l'exposition au SIV, et pour des durées différentes : à la fois une initiation rapide et une durée suffisante de traitement étaient nécessaires pour une prévention efficace de l'infection. Du point de vue physiopathologique, le délai de 48 heures correspond approximativement au temps de trajet du virus depuis la muqueuse génitale ou anale vers les ganglions les plus proches, et correspond à une fenêtre de vulnérabilité durant laquelle l'action probablement combinée des ARV et du système immunitaire permet de bloquer les premiers évènements de l'infection et la constitution du réservoir viral.
Plusieurs études et revues de la littérature ont démontré l'efficacité préventive de la PPE dans des contextes d'exposition sexuelle ou professionnelle, et ont suggéré que cette intervention est coût-efficace.

Figure 1 Principe général de la prophylaxie post-exposition



Parcours de soins des personnes potentiellement exposées au VIH

Le parcours de soins des personnes potentiellement exposées au VIH comporte trois temps : l'évaluation du risque, la prescription bilan et PPE et le suivi du patient (*figure 2*). La prise en charge des personnes potentiellement exposées au VIH est réalisée par un professionnel de santé formé au sujet de la PPE. Cette prise en charge est effectuée le plus rapidement possible après l'exposition, généralement dans un service d'urgences ou un service spécialisé.

Premier temps : évaluation de la prise de risque et de l'exposition potentielle au VIH

L'éligibilité à un traitement de PPE fait l'objet de nombreuses recommandations nationales et internationales, notamment par l'Organisation mondiale de la santé (https://www.who.int/hiv/topics/prophylaxis/en/). Tout rapport sexuel à risque, correspondant à une exposition d'une muqueuse à un fluide biologique autre que les larmes, la salive, l'urine et la sueur, sans utilisation de préservatif et/ou PrEP est une indication à un traitement prophylactique. L'éligibilité à la PPE tient également compte de la prévalence de l'infection à VIH dans les différents groupes à risque.

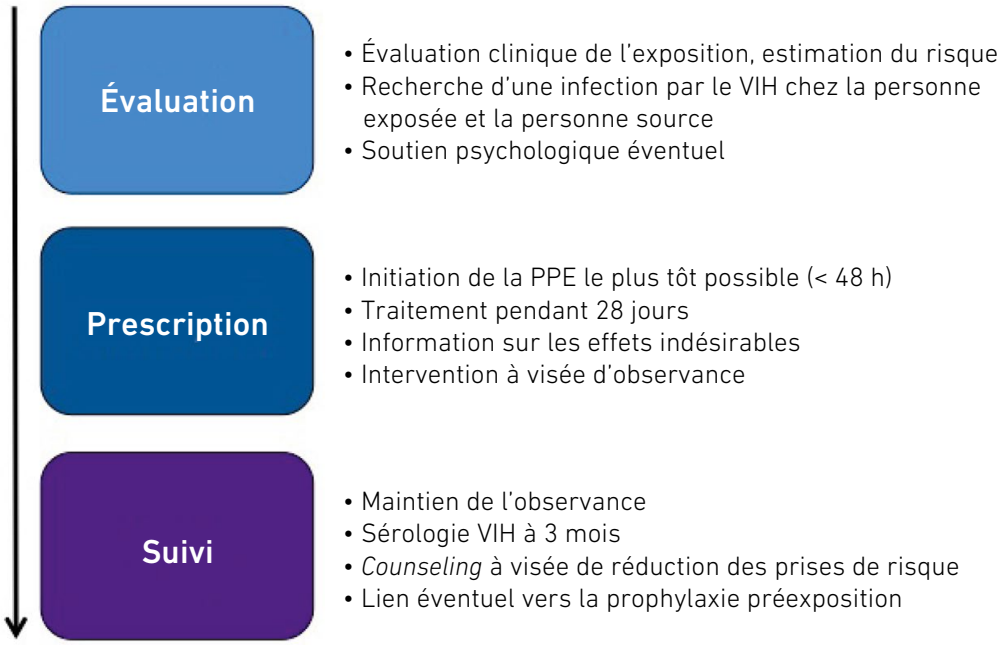
Deuxième temps : la prescription

Un bilan initial incluant une sérologie VIH et autres infections sexuellement transmissibles de la personne exposée et, si possible, de la personne source est réalisé. En cas de positivité d'un test VIH chez la personne exposée, celle-ci doit être référée au service approprié. Si la personne source est négative pour le test VIH, un arrêt de la PPE pourra être envisagé. Un soutien psychologique est à prévoir, notamment pour pallier l'anxiété liée à la situation, en particulier en cas de viol.
Si indiquée, la PPE est à débuter immédiatement, sans attendre les résultats des sérologies VIH. Plusieurs combinaisons ARV peuvent être utilisées et sont détaillées plus loin. L'importance de l'observance est expliquée à la mise en route de la PPE, et une information sur les éventuels effets indésirables est fournie. Des kits de PPE contenant quelques jours de traitement, disponibles dans les services prescripteurs, peuvent être utilisés pour débuter le traitement et favoriser une initiation rapide.

Troisième temps : le suivi

Le calendrier de personnes exposées comprend plusieurs visites, pour s'assurer du maintien de l'observance et de la tolérance de la PPE, puis pour la réalisation de sérologies jusqu'à 3 mois après la fin du traitement pour s'assurer de l'absence d'infection. La poursuite des conduites à risque lors du suivi est un risque majeur d'échec de la PPE, aussi du *counseling* sur les prises de risques est à réaliser afin de permettre leur réduction et/ou d'envisager un passage vers la PrEP.

Figure 2 Résumé du parcours de soins dans un cadre de prophylaxie post-exposition



Choix des antirétroviraux

Les stratégies ARV utilisées en PPE ont évolué au cours du temps avec la mise sur le marché de nouvelles molécules. Classiquement, on utilise une trithérapie composée de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) – ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et emtricitabine (FTC) ou lamivudine (3TC) – et d'un 3e agent. Les bithérapies à base d'INTI, bien qu'efficaces, ne sont pas conseillées. Ce choix préférentiel TDF/FTC ou TAF/FTC s'effectue au détriment de la zidovudine (AZT), en raison d'effets indésirables pouvant éventuellement conduire à un arrêt prématuré de la PPE, et de l'abacavir (ABC) dont l'usage nécessite une confirmation de l'absence de l'allèle HLA-B57*01, non compatible avec une initiation rapide de la PPE. L'utilisation de l'AZT est réservée aux expositions pédiatriques.
Le choix du 3e agent est plus varié. Ainsi, les différentes recommandations convergent vers l'utilisation de molécules récentes, telles que des inhibiteurs de l'intégrase (*tableau 1*). Depuis 2019, on observe également une augmentation de l'utilisation du bictégravir et dolutégravir comme 3e agent.

Tableau 1 Choix du troisième agent antirétroviral en prophylaxie post-exposition

Recommandations	*Centers for Disease Control (USA)* [1]	Organisation mondiale de la santé [2]	Nationales canadiennes [3]	Nationales françaises [4]
Date	2016	2014	2017	2017
Choix préférentiels	Raltégravir ou Dolutégravir	Dolutégravir	Raltégravir ou Dolutégravir ou Darunavir/ritonavir	Rilpivirine
Alternatives	Darunavir/ritonavir	Raltégravir ou Darunavir/ritonavir ou Atazanavir/ritonavir ou Lopinavir/ritonavir		Raltégravir ou Darunavir/ritonavir ou Elvitégravir/cobicistat

Les différentes recommandations proposent des alternatives pour des populations spécifiques comme les enfants, les femmes enceintes et les insuffisants rénaux. Bien que la plupart des combinaisons recommandées nécessitent la prise de plusieurs comprimés par jour, voire en des prises séparées, il a été suggéré que les traitements en comprimé unique en tant que PPE favoriseraient l'observance et amélioreraient la qualité de vie [5].

Enjeux de la PPE

En amont de la PPE, on peut noter qu'il existe des occasions manquées de la proposer, notamment après une exposition sexuelle. Une fois prescrite, les principaux facteurs compromettant l'efficacité de la prophylaxie sont : (1) l'inobservance et l'arrêt prématuré de la PPE avant la durée totale des 28 jours, et (2) la poursuite des prises de risques pendant la prise en charge liée à la PPE. L'observance et la prise de la PPE au complet sont un enjeu majeur en pratique clinique, car l'arrêt de la PPE avant les 28 jours est fréquent, pouvant aller, selon les études, jusqu'à 43 % [6].
De plus, parmi les personnes ayant terminé la totalité de la PPE, la poursuite des prises de risque a été identifiée comme la cause principale d'échec, c'est-à-dire de séroconversion (0,46 % des PPE, malgré une bonne observance) [5]. Des interventions spécifiques de réduction des risques et d'observance pourraient améliorer l'efficacité de la PPE.
De plus, la proposition proactive de PrEP chez des personnes à haut risque devrait être systématique. En effet, il a été montré par exemple que des personnes consultant de façon répétée dans un cadre de PPE étaient à plus haut risque d'acquisition du VIH [5]. Ainsi, la consultation de PPE est une occasion unique pour orienter les personnes à haut risque vers une stratégie de PrEP.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States, 2016. [Internet] https://www.cdc.gov/hiv/pdf/programresources/cdc-hiv-npep-guidelines.pdf

[2] World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: Recommendations for a public health approach. 2014. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145719/9789241508193_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[3] Tan DHS, Hull MW, Yoong D, *et al*. Biomedical HIV Prevention Working Group of the CIHR Canadian HIV Trials Network. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *CMAJ* 2017;189:E1448-E1458.

[4] 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). [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

[5] Ford N, Irvine C, Shubber Z, *et al.* Adherence to HIV postexposure prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014;28:2721-7.

[6] Ford N, Shubber Z, Calmy A, *et al.* Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;60:S170-6.

Le traitement antirétroviral comme moyen de prévention (TasP)

Joseph Larmarange

L'idée que le traitement antirétroviral (ARV) puisse réduire la transmission du virus n'est, en soi, pas nouvelle. Elle est même au fondement des stratégies de prévention de la transmission de la mère à l'enfant, dès les années 1990. De même, le traitement prophylactique post-exposition (ou TPE, parfois appelé « traitement d'urgence ») repose sur le principe qu'un traitement ARV pris dans les heures suivant une prise de risque permettrait de bloquer une éventuelle infection.

Traitement antirétroviral et transmission sexuelle du VIH

Dès 2000, l'étude populationnelle Rakai menée en milieu rural en Ouganda avait mis en évidence une corrélation entre charge virale (CV) plasmatique et probabilité de transmission [1] : aucune contamination n'avait été observée dans les couples où le partenaire infecté avait une CV indétectable (< 400 copies/µL). Mais avant d'affirmer que les personnes sous traitement ne transmettent plus le virus, il y a un pas que la communauté scientifique ne sera pas prête à franchir avant qu'un groupe de médecins suisses ne prenne position en 2008 en déclarant que « les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre maladie sexuellement transmissible et suivant un traitement antirétroviral efficace [c'est-à-dire ayant une CV indétectable] ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle » [2]. Il faudra attendre la publication en 2011 des résultats de l'essai randomisé international HPTN 052 qui a comparé, chez 1 763 couples hétérosexuels sérodifférents où le partenaire séropositif avait un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm^3, deux stratégies : traitement ARV immédiat du partenaire VIH+ ou traitement selon les recommandations de l'époque, à savoir une fois le taux de CD4 inférieur à 350/mm^3. Les résultats sont sans appel : le traitement ARV précoce a réduit de 96 % le risque de transmission au sein des couples [3]. Cette étude majeure a grandement fait évoluer les mentalités médicales quant au lien entre traitement et transmission, posant les bases du concept « U = U » (*undetectable = untransmittable,* soit indétectable = intransmissible en français).

Plus récemment, l'étude PARTNER menée en Europe auprès de couples sérodifférents hétérosexuels et homosexuels a montré qu'au cours de 1 238 couples-années de suivi, aucune transmission intracouple n'a été observée lorsque le membre séropositif du couple était traité par ARV [4]. Les données PARTNER étant limitées concernant les couples gays masculins, l'étude a été prolongée pour ces derniers (PARTNER 2). Les résultats montrent, encore une fois, que sur 1 561 couples-années de suivi (couples homosexuels masculins exclusivement) aucune contamination intracouple n'a été observée [5]. Même si, en raison de l'incertitude statistique, il n'est pas possible de totalement exclure la possibilité d'une transmission sexuelle du VIH lorsque le partenaire séropositif est sous traitement ARV avec CV plasmatique contrôlée, ce risque est considéré aujourd'hui comme « négligeable » [6] : pour les couples hétérosexuels, le risque de transmission du VIH au cours d'un acte sexuel non protégé par un préservatif avec

un partenaire séropositif sous traitement ARV depuis plus de six mois serait compris entre zéro et au maximum une transmission pour 38 500 actes sexuels et, pour les couples homosexuels masculins, entre zéro et au maximum une transmission pour 7 600 actes sexuels non protégés par un préservatif.

Bénéfice individuel à démarrer un traitement tôt

Pendant longtemps, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé, dans les pays à ressources limitées, d'initier le traitement en dessous de 200 CD4/mm^3, avant de modifier ce seuil à 350 en 2010 puis à 500 en 2013. En 2015, deux essais cliniques majeurs, TEMPRANO et START, vont montrer le bénéfice individuel à démarrer un traitement de manière précoce chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) prises en charge pour leur propre état de santé. La morbidité sévère va en effet être réduite de moitié chez les patients tirés au sort pour initier un traitement ARV à plus de 500 CD4/mm^3 [7-9]. Dès septembre de la même année 2015, l'OMS recommandait une mise sous traitement ARV de l'ensemble des personnes infectées, quel que soit leur niveau de CD4 [10].

Le traitement comme moyen de prévention (TasP)

L'effet préventif du traitement ARV sur la transmission sexuelle, que l'on appelle aussi *Treatment as Prevention* (TasP) en anglais, est aujourd'hui bien établi au niveau individuel. C'est un véritable changement de paradigme pour les personnes séropositives, permettant d'alléger la peur et la culpabilité associées à la crainte de transmettre le virus. Il permet à des couples sérodifférents de repenser leurs pratiques sexuelles et d'envisager la non-utilisation du préservatif, à condition que le partenaire infecté ait un suivi régulier de sa CV. Pour de nombreuses PVVIH, la réduction voire la suppression de la crainte de transmettre le virus leur a permis de se réinscrire dans une vie sexuelle rassurée et « normalisée ».

Il est à noter que dans les recommandations françaises de 2018 : « 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 » [6] et la prophylaxie préexposition (PrEP) n'est pas nécessaire en l'absence d'autre source de risque pour le partenaire négatif.

Le message « U = U » a pour le moment diffusé de manière très diverse selon les populations et les contextes. Si, en Amérique du Nord et en Europe, les utilisateurs d'applications de rencontres gays n'hésitent pas à afficher avoir une CV indétectable sur leur profil, le lien entre CV et transmission sexuelle du VIH reste encore inconnu par une large majorité des populations, alors que cela peut constituer un argument majeur pour inciter au dépistage du VIH et, pour celles et ceux dépistés positivement, à entrer en soins. Il est fondamental que toutes les communautés puissent s'emparer de cette information, y compris les professionnels de santé.

Dépister et traiter : une stratégie de santé publique ?

Si le traitement ARV, en contrôlant la CV des personnes infectées, supprime le risque de transmission du virus à l'échelle d'individus, il devient en théorie possible de réduire le nombre de nouvelles infections à l'échelle d'une population, à une condition : que les

personnes infectées soient dépistées et traitées efficacement. Dès 2009, Reuben Granich *et coll.* ont modélisé cette hypothèse sur des données sud-africaines : selon leurs travaux, un dépistage universel et répété annuellement de l'ensemble de la population ainsi qu'une mise immédiate sous traitement ARV des personnes diagnostiquées pourrait éliminer l'épidémie de VIH (incidence inférieure à 1 pour 1 000 personnes-années) dans ce pays au bout de 30 ans [11]. Des travaux comparant plusieurs modèles mathématiques différents ont confirmé que l'élimination était très probablement atteignable [12], avec un calendrier variable d'un modèle à l'autre entre 2019 et 2060 [13].
La stratégie de santé publique « dépistage et traitement universel » (*Universal Test & Treat* ou **UTT**) comporte deux composantes principales : (1) un dépistage dit universel, c'est-à-dire la mise en place d'interventions visant à dépister une grande majorité de la population, incluant des stratégies de référencement efficace des personnes diagnostiquées vers les soins et (2) un traitement dit universel, c'est-à-dire l'initiation du traitement ARV de toute personne dépistée quel que soit son taux de CD4. Il faut rappeler qu'en 2009, au moment où cette stratégie a commencé à être formalisée, l'OMS ne recommandait l'initiation du traitement ARV qu'en dessous de 200 CD4/mm^3 (ou de tuberculose active ou d'un stade avancé), ce qui impliquait qu'une partie importante des PVVIH suivies étaient en soins dits prétraitement (*pre ART care*). La stratégie UTT vise à augmenter, à l'échelle d'une population, la proportion de PVVIH sous traitement et ayant une CV indétectable, dans l'objectif de supprimer au maximum la circulation du virus au sein de cette population. Si l'on considère que les échanges sexuels ont majoritairement lieu au sein de ladite population, alors l'augmentation de la suppression virale populationnelle devrait induire une baisse de l'incidence du VIH, c'est-à-dire une réduction des nouvelles infections. Des données observationnelles publiées en 2013 et provenant de la région du KwaZulu-Natal en Afrique du Sud suggèrent qu'il y aurait bien une corrélation négative entre couverture du traitement ARV et incidence du VIH [14].
Si le traitement ARV est efficace à un niveau individuel pour prévenir la transmission du virus et maximiser le pronostic individuel, encore faut-il qu'une majorité des personnes infectées soit sous traitement pour espérer avoir un impact à l'échelle d'une population. Les hypothèses du modèle de Granich ont été reprises en 2014 comme objectifs de santé publique par l'ONUSIDA, qui souhaite atteindre le triple objectif 90-90-90 d'ici 2020, à savoir 90 % des personnes infectées diagnostiquées, 90 % des personnes diagnostiquées sous traitement antirétroviral et 90 % des personnes sous traitement ayant une virémie contrôlée (CV indétectable). Ceci correspond au total à 73 % des PVVIH dans une situation de succès pour eux-mêmes et leurs partenaires [15]. Il s'agit là d'objectifs très ambitieux alors qu'on estimait, la même année, que seuls 45 % des PVVIH en Afrique subsaharienne connaissaient leur statut et que seuls 29 % avaient une virémie contrôlée [16]. L'objectif fixé par l'ONUSIDA pour 2030 est désormais de 95-95-95.

Les résultats des essais UTT

Des modèles à leur mise en œuvre pratique, il y a de nombreux défis à relever. Plusieurs essais randomisés de grande envergure ont été développés pour évaluer, en conditions réelles, si une stratégie UTT permettrait de réduire significativement le nombre de nouvelles infections dans les communautés les plus affectées : ANRS 12249 TasP en Afrique du Sud [17], BCPP au Botswana [18], SEARCH au Kenya et en Ouganda [19] et PopART HPTN 071 en Afrique du Sud et en Zambie [20]. Ces quatre essais portent

chacun sur plusieurs dizaines de milliers de personnes et ont randomisé des communautés et des individus particuliers. Ils comparent tous des populations contrôles où les PVVIH initient le traitement ARV selon les recommandations nationales du pays où chacun de ces essais est mené, tandis que les patients des populations tirées au sort pour faire partie du bras interventionnel reçoivent un traitement ARV immédiat, quel que soit leur état clinique ou immunologique. Au moment où ces essais ont été conçus, les recommandations nationales de mise sous traitement correspondaient peu ou prou aux recommandations de l'OMS de 2006 ou de 2010 soit, pour simplifier, à une mise sous traitement ARV lorsque le nombre de CD4/mm^3 était inférieur, respectivement, à 200 ou à 350. Dès lors, la mise sous traitement à haut niveau de CD4 était justifiée, dans ces essais, par un bénéfice collectif attendu concernant la baisse du nombre de nouvelles infections et non par un bénéfice individuel qui ne sera démontré qu'en 2015 (HPTN 052). Comme il a fallu du temps pour développer, financer et effectuer ces essais, ils ont dû mettre en œuvre les recommandations d'initiation du traitement à 500 CD4/mm^3 puis parfois celle de l'initiation du traitement quel que soit le nombre de CD4 avant la fin de l'essai, réduisant *de facto* les différences en matière d'initiation du traitement entre les bras contrôle et intervention.

Concernant la dimension dépistage universel incluant un renforcement du transfert vers les soins en cas de diagnostic positif, les différents essais n'ont pas tous adopté la même approche : ANRS 12249 TasP et SEARCH ont inclus le dépistage universel dans le bras contrôle tandis que BCPP ne l'a pas inclus (le dépistage dans le bras contrôle ne comportait donc que les politiques courantes du pays). Seul l'essai ANRS 12249 TasP a proposé un dépistage répété tous les six mois dans le bras contrôle. L'essai PopART HPTN 071 a, quant à lui, prévu deux bras interventionnels : l'un ne comportant que le dépistage universel et le second comportant dépistage et traitement universel.

L'essai ANRS 12249 TasP en Afrique du Sud a été le premier à présenter ses résultats en 2016 (*tableau 1*) : si l'acceptabilité du dépistage à domicile et celle du traitement immédiat étaient élevées, seules sept personnes sur dix avaient été contactées avec succès lors de chaque passage à domicile et seule une personne nouvellement diagnostiquée sur deux était entrée en soin dans les six mois. Le dépistage universel n'a pas seulement permis de diagnostiquer des personnes qui ne se savaient pas infectées, mais a également grandement contribué à (re)référer vers les soins des personnes déjà diagnostiquées, mais qui n'avaient jamais initié de traitement ou avaient arrêté de le prendre. Parmi celles qui sont entrées en soins et ont (ré)initié un traitement, la très grande majorité a vu sa CV être contrôlée et la rétention dans les soins était élevée [21]. Aucune réduction de l'incidence cumulée du VIH n'a été détectée entre les deux bras de l'essai [17]. Ces résultats ne signifient pas l'absence d'effet préventif du traitement et un échec de la stratégie UTT, mais qu'un élargissement des recommandations de traitement n'est pas suffisant pour atteindre un impact populationnel. En effet, les interventions mises en œuvre ont bien permis d'améliorer la cascade de soins et la suppression virale populationnelle, mais de manière similaire dans les deux bras : de 26 % à 47 %, soit +19, dans le bras contrôle et de 23 % à 56 % dans le bras intervention, soit +23. L'analyse multivariée suggère que l'amélioration de la cascade de soins a principalement été due à la composante dépistage universel répété (dans cet essai, il s'agissait d'un dépistage à domicile répété tous les six mois et de la mise en place de cliniques de proximité), plutôt qu'à la composante traitement universel (quel que soit le nombre de CD4 *vs* les recommandations nationales) [22].

Tableau 1 Principaux résultats des quatre grands essais UTT en Afrique de l'Est et australe

Essai	ANRS 12249 TasP [17]		BCPP [18]		SEARCH [19]		PopART HPTN 071 [20]	
Pays	Afrique du Sud		Botswana		Kenya/Ouganda		Afrique du Sud/Zambie	
Bras	C	I	C	I	C	I	C	I
Dépistage universel au démarrage de l'essai	✓	✓	-	✓	✓	✓	-	✓
Dépistage universel répété	✓	✓	-	dépistage ciblé	-	✓	-	✓
Traitement universel	-	✓	-	✓	-	✓	-/✓	-/✓
Taux de suppression virale populationnelle								
– au début de l'essai	26 %	24 %	75 %	70 %	42 %	42 %	52 %	57 %
– à la fin de l'essai	45 %	46 %	83 %	88 %	68 %	79 %	68 %	74 %
– évolution	+ 19	+ 23	+ 8	+ 18	+ 26	+ 37	+ 16	+ 17
Incidence du VIH								
– incidence cumulée pour 100 personnes-années	2,27	2,11	0,92	0,59	0,27	0,25	1,55	1,24
– réduction (I *vs.* C)	non significative		réduction de 31 %		non significative		réduction de 20 %	
– réduction dans le temps	non mesurée		non mesurée		réduction de 32 % dans le bras intervention entre les années 1 & 3		non mesurée	

UTT : C : bras contrôle ; I : bras intervention. Pour PopART, les deux bras interventions ont été fusionnés.

Les résultats des trois autres essais vont dans le même sens : les deux essais (BCPP et PopART) ayant observé une réduction de l'incidence entre les bras contrôle et intervention (respectivement 31 % et 20 %) sont ceux où le bras contrôle ne comportait pas de dépistage universel. Quant à SEARCH, où un dépistage universel a été mis en place dans le bras contrôle au début de l'essai, mais où le dépistage universel n'a été répété que dans le bras intervention, si aucune différence n'a été observée entre les deux bras en matière d'incidence cumulée (c'est-à-dire l'incidence mesurée sur l'ensemble de la période de suivi), une réduction d'incidence de 32 % a pu être observée, dans le bras intervention, entre l'année 1 et l'année 3.
La mobilité des individus constitue un défi majeur pour les stratégies UTT. Dans l'essai ANRS 12249 TasP, un cinquième de la population locale changeait chaque année du fait des immigrations et émigrations de la zone d'étude, et les personnes mobiles étaient moins souvent engagées dans les soins [23]. De même, près de 40 % des participants ont rapporté avoir des partenaires sexuels résidant en dehors de la zone d'étude. L'essai SEARCH a également mentionné la mobilité comme un des facteurs ayant pu limiter l'impact des interventions sur l'incidence [24].
Au final, dans les quatre essais on a assisté à une augmentation importante de la cascade de soins à l'échelle populationnelle. Malgré une période de suivi relativement courte (trois ans en moyenne, là où le modèle de Granich prévoit une période de 10 ans pour observer des changements importants), une réduction significative de l'incidence a été observée dans les deux essais sans dépistage universel dans le bras contrôle. Les stratégies UTT sont efficaces. Cependant, si aujourd'hui la mise sous traitement le plus tôt possible des personnes diagnostiquées ne fait plus débat, la question du dépistage universel ne fait pas consensus, notamment dans un contexte économique contraint où les bailleurs cherchent avant tout à cibler de plus en plus le dépistage. Pourtant, l'atteinte du premier 90 ne pourra se faire sans mise en œuvre, sous une forme ou une autre, d'approches universelles de dépistage.

Le défi des infections récentes

Les données de l'essai ANRS 12249 TasP ont également montré que, dans une région où l'incidence est élevée, le flux continu de personnes nouvellement infectées et à prendre en charge limite l'impact des stratégies UTT sur la cascade de soins [23], les délais entre infection et prise en charge restant trop élevés. Ainsi, seuls 17 % des séroconverteurs avaient été diagnostiqués, étaient entrés en soins et avaient initié un traitement dans les 12 mois suivant leur infection [25].
Le rôle des infections récentes (et en particulier de la période dite de primo-infection) dans la dynamique épidémique est un défi majeur. En effet, le taux de transmission du VIH y est particulièrement élevé, compte tenu de l'intensité de la CV de plusieurs centaines voire millions de copies en primo-infection [26].
Dès lors, avant que les personnes nouvellement infectées soient dépistées, entrent en soins, initient un traitement et aient une virémie contrôlée, elles vont contribuer à l'épidémie en contaminant d'autres personnes. En France, le délai moyen entre infection et virémie contrôlée est estimé à 65 mois [27]. Des modèles appliqués au Malawi estiment que les personnes nouvellement infectées seraient à l'origine de 30 à 40 % de l'ensemble des nouvelles infections [28].
Dès lors, l'enjeu n'est pas seulement l'augmentation importante de la couverture ARV, mais aussi la réduction du délai entre acquisition du VIH et prise en charge. Or, pour

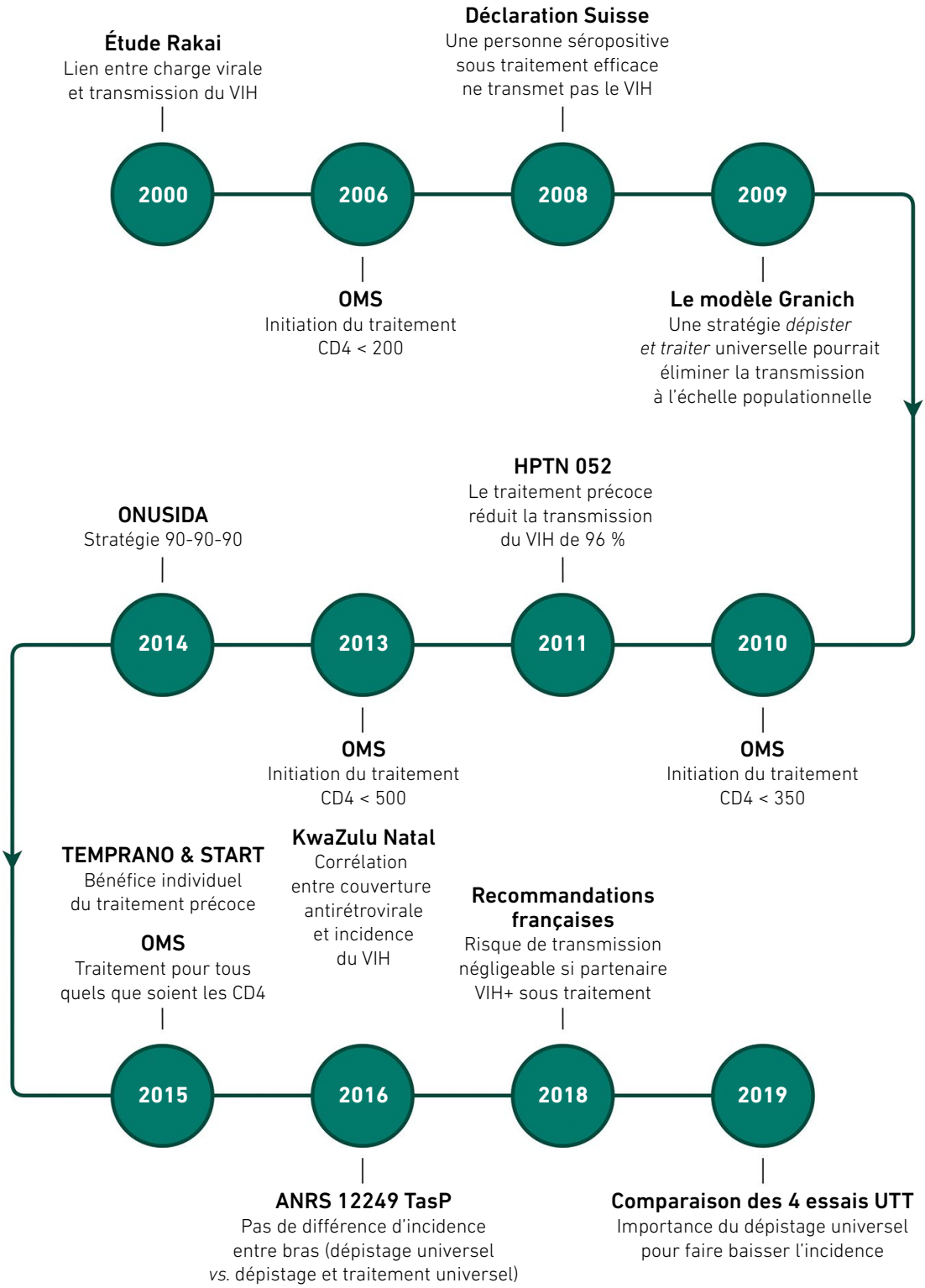
identifier au plus tôt les personnes récemment infectées, il est nécessaire de mettre en place des stratégies de dépistage répété à intervalles réguliers. Une des difficultés consiste à identifier la fréquence adéquate de ce dépistage et ses modalités, dans chaque contexte épidémiologique, à la fois du point de vue socio-économique mais aussi en termes d'efficacité de santé publique et d'acceptabilité d'une telle démarche pour les personnes concernées. Une fois les personnes correctement prises en charge, encore faut-il les maintenir durablement dans les soins pendant des décennies. Toute interruption de traitement peut conduire à une reprise de la réplication virale et à la transmission du virus. Une prise en charge efficace au long cours des PVVIH ne sera pas possible sans évolution importante des systèmes de santé, notamment en matière de soins différenciés.

Conclusion

Le lien entre CV et transmission sexuelle du VIH est connu depuis deux décennies, mais il aura fallu plusieurs années pour que le traitement ARV précoce soit considéré comme une option de prévention et une stratégie de santé publique (*figure 1*).
En contrôlant la charge virale, le traitement ARV réduit fortement l'infectiosité des personnes infectées, à tel point que l'on considère aujourd'hui que le risque résiduel de transmission sexuelle du virus est négligeable. Pour les PVVIH, l'initiation précoce d'un traitement apporte à la fois un bénéfice individuel (réduction de la morbidité et de la mortalité) et un bénéfice collectif (en évitant de transmettre le virus). Le traitement comme moyen de prévention (TasP) est une option à disposition des couples sérodifférents qui souhaitent arrêter l'utilisation du préservatif, notamment en cas de désir d'enfant.
En termes de santé publique, les résultats en demi-teinte des essais UTT en matière de réduction de l'incidence du VIH ne remettent pas en cause la pertinence des stratégies « dépister et traiter », qui consistent à proposer un traitement ARV à toute nouvelle personne récemment diagnostiquée. Les bénéfices tant en termes de mortalité que de prévention sont réels. Mais les essais UTT nous montrent qu'il ne sera pas possible d'atteindre l'objectif du traitement universel sans dépistage universel et sans une entrée en soins rapidement après le diagnostic. Les défis posés ne sont pas seulement médicaux, mais aussi et surtout opérationnels et comportementaux. Si, aujourd'hui, l'intérêt d'initier un traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 ne fait plus débat, la question du dépistage universel et de sa répétition est, quant à elle, sujet à controverse. Dans un contexte de stabilisation voire de diminution des financements consacrés à la lutte contre le VIH, de nombreux bailleurs et programmes cherchent plutôt à « rationnaliser » leurs activités et à ne conserver que des activités de dépistage de plus en plus ciblées.
Le traitement ARV seul ne suffira pas à contrôler les épidémies. Le maintien et le développement, d'une part, d'autres stratégies préventives et, d'autre part, de stratégies de dépistage universel et d'accompagnement vers les soins pour réduire le délai entre infection et initiation d'un traitement, sont essentiels.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Figure 1 Chronologie récapitulative



Références

[1] Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, *et al.* Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-9.

[2] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, *et al.* Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bull Médecins Suisses* 2008;89:165-9.

[3] Cohen MS. HIV Treatment as Prevention: In the real world the details matter. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:e101-e102.

[4] 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.

[5] Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, *et al.* Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men. Amsterdam: AIDS 2018. Abstract n° 13470. [Internet] http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13470

[6] Prise en charge médicale des patients 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. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[7] Danel C, Moh R, Gabillard D, *et al.* A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015;373:808-22.

[8] INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, *et al.* Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.

[9] Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, *et al.* Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: Results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:281-90.

[10] WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organisation; 2015. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/

[11] 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.

[12] Eaton JW, Johnson LF, Salomon JA, *et al.* HIV Treatment as prevention: Systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa. *PLoS Med* 2012;9:e1001245.

[13] Hontelez JAC, Lurie MN, Bärnighausen T, *et al.* Elimination of HIV in South Africa through expanded access to antiretroviral therapy: A model comparison study. *PLoS Med* 2013;10:e1001534.

[14] Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, *et al*. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science* 2013;339:966-71.

[15] UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2014. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf

[16] UNAIDS. The Gap Report. Geneva: UNAIDS; 2014.

[17] Iwuji CC, Orne-Gliemann J, Larmarange J, *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* 2018;5:e116-e125.

[18] Makhema J, Wirth KE, Pretorius Holme M, *et al.* Universal testing, expanded treatment, and incidence of HIV infection in Botswana. *N Engl J Med* 2019;381:230-42.

[19] Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, *et al.* HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med* 2019;381:219-29.

[20] Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, *et al.* Effect of universal testing and treatment on HIV incidence – HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med* 2019;381:207-18.

[21] Iwuji C, Orne-Gliemann J, Tanser F, *et al.* Feasibility and acceptability of an antiretroviral treatment as prevention (TasP) intervention in rural South Africa: Results from the ANRS 12249 TasP cluster-randomised trial. Melbourne: communication orale n°WEAC0105LB, International AIDS Conference 2014.

[22] Larmarange J, Diallo MH, McGrath N, *et al*. ANRS 12249 TasP Study Group. Temporal trends of population viral suppression in the context of Universal Test and Treat: the ANRS 12249 TasP trial in rural South Africa. *J Int AIDS Soc* 2019;22:e25402.

[23] Larmarange J, Diallo MH, McGrath N, *et al.* The impact of population dynamics on the population HIV care cascade: Results from the ANRS 12249 Treatment as Prevention trial in rural KwaZulu-Natal (South Africa). *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25128.

[24] Havlir D, Charlebois E, Balzer L, *et al.* SEARCH community cluster randomized study of HIV "test and treat" using multi-disease approach and streamlined care in rural Uganda and Kenya. Amsterdam, International AIDS Conference 2018.

[25] Larmarange J, Diallo MH, Iwuji C, *et al.* Cascade of care of HIV seroconverters in the context of universal "Test and Treat." Communication orale et poster 1018. Seattle: CROI 2017. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/cascade-care-hiv-seroconverters-context-universal-%E2%80%9Ctest-and-treat%E2%80%9D-0

[26] Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, *et al.* Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:1403-9.

[27] Supervie V, Brouard C. Cascades et parcours de soins, analyse comparative VIH/VHC. Paris: XVe Congrès de la SFLS, 2014. [Internet] http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/JourneesNationales/2014/presentations/V_SUPER-VIE-C_BROUARD.pdf

[28] Powers KA, Ghani AC, Miller WC, *et al.* The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: A modelling study. *Lancet* 2011;378:256-68.

Du TPE à la PrEP : l'approche globale en santé pour éradiquer le VIH

Réjean Thomas, Anne Vassal

Au cours des trente dernières années, la lutte contre le VIH a évolué vers une approche multidirectionnelle au lieu du seul angle biomédical, l'infection au VIH illustrant parfaitement le concept de santé globale apparu dès 1948 dans le texte de constitution de l'Organisation mondiale de la santé [1]. Les démarches interdisciplinaires se sont avérées efficaces dans la lutte contre la pandémie du VIH : les sciences humaines et sociales ont montré leur apport dans la réduction de la discrimination, dans la sensibilisation et la prévention, tandis que la prise en charge clinique et l'adhésion aux traitements sont essentielles au maintien d'une réponse virologique soutenue qui, par ailleurs, réclame une mobilisation plurielle, tant des dispensateurs de soins que des communautés et des instances politiques [2]. En matière de prévention, les approches ont aussi évolué avec le temps. En l'absence de thérapie, les stratégies préventives étaient principalement orientées vers l'usage des préservatifs et l'adoption de « comportements sexuels sécuritaires », auxquels s'est rapidement ajoutée une panoplie d'interventions de réduction des risques pour les injecteurs de drogue. À la fin des années 1990, la prophylaxie post-exposition sexuelle commence à être utilisée. En 2008, les résultats de la Cohorte suisse vont modifier la perspective, en montrant qu'une personne vivant avec le VIH (PVVIH) sous traitement antirétroviral efficace et sans infection sexuellement transmissible (IST) ne transmet pas le virus par voie sexuelle [3]. Ainsi, au cours des dernières années, la prévention du VIH a évolué vers des stratégies combinées, qui regroupent à la fois le traitement pour rendre indétectable la charge virale chez les PVVIH et prévenir la transmission à leurs partenaires, les prophylaxies post- et préexposition pour prévenir les nouvelles transmissions ainsi que l'utilisation des préservatifs pour éviter la transmission des IST [4]. Malgré le déploiement de toutes ces stratégies avérées efficaces, au Canada, la transmission sexuelle, en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), contribue à l'épidémie qui continue à sévir. Au Canada, les HSH sont maintenant 171 fois plus à risque de contracter l'infection que les hommes dans la population générale. La plupart de ces infections sont concentrées dans les zones urbaines, où les HSH représentent encore entre 60 et 70 % des nouveaux diagnostics d'infection au VIH chaque année [5].

Quelles sont les barrières qui, dans les pays du Nord, freinent l'éradication du VIH en limitant l'accès au dépistage et au traitement ? On a pu identifier : une sous-estimation par les personnes concernées des risques encourus face au VIH, une crainte des médicaments (et des effets secondaires), des difficultés d'accès aux soins [6]. La stigmatisation associée à l'orientation homosexuelle et au VIH – en particulier dans certaines communautés culturelles – est aussi un élément important de réticence à se faire tester et à consulter. Chez les HSH, l'impact de la stigmatisation est largement documenté et associé à une limitation de l'accès aux soins, un risque accru face au VIH et à des problèmes de santé mentale et de consommation de drogues [7].

Le traitement post-exposition (TPE) vient en réaction à une situation d'exposition, tandis que la prophylaxie préexposition (PrEP) est proactive face à un risque potentiel à venir. Néanmoins, d'un point de vue comportemental, ces prophylaxies partagent des caractéristiques, dans la mesure où la perception du risque, l'adhésion au traitement et la compensation des risques (tendance à moins se protéger et augmentation potentielle de transmission des IST) sont modulées par des facteurs socio-comportementaux qui influencent (favorablement ou pas) les comportements futurs [8]. De façon générale, toute personne nouvellement infectée aurait pu être candidate à la PrEP, ainsi que toute personne ayant eu recours au TPE à plusieurs reprises. En d'autres termes, il faut non seulement réduire les barrières de l'accès au dépistage et aux soins mais, parallèlement, il faut accroître les connaissances et le savoir-faire des individus et former les personnels de santé à la prescription des prophylaxies car, comme l'ont montré plusieurs études, les connaissances de ces stratégies demeurent sous-optimales, y compris chez les HSH [8].

En effet, la PrEP n'est pas aujourd'hui utilisée à son plein potentiel : (1) certains médecins ne sont pas à l'aise pour parler de sexualité avec leurs patients ; (2) à l'inverse, d'autres peuvent être réticents à aborder ce sujet par peur de stigmatiser des patients en laissant sous-entendre des stéréotypes véhiculés par l'usage de la PrEP (comme la promiscuité sexuelle) ; (3) ces mêmes stéréotypes peuvent freiner les patients eux-mêmes à demander la PrEP au médecin par crainte d'être jugés [9]. Dans le paysage global de la prévention, la PrEP fait émerger deux tendances qui ne convergent pas : renforcer la stigmatisation des comportements sexuels et estomper les craintes durant les relations sexuelles [7].

Les personnes à risque face au VIH ne sont pas d'emblée identifiables puisque l'évaluation du risque ne se base pas sur l'observation directe de symptômes mais sur des comportements, pratiques et attitudes auto-rapportés [9]. Il faut, par exemple, profiter des occasions où le patient se présente pour un TPE car il admet une exposition par voie sexuelle au VIH et franchit les barrières psychologiques potentielles, en parle et accède aux services de santé. Pour garantir que l'usage des prophylaxies est maximisé, il faut développer un continuum préventif qui s'intègrera au continuum de soins, le cas échéant.

La clinique médicale l'Actuel à Montréal (Canada) est un exemple de ce type d'approche intégrée. L'Actuel est un centre de santé sexuelle situé dans le village gay de Montréal. Depuis 1984, il est site de référence pour le dépistage et le traitement du VIH et des IST et, depuis 2000, pour les services médicaux de prévention du VIH utilisant le TPE. La cohorte PrEP de l'Actuel a été constituée dès 2011 pour surveiller l'efficacité, la sécurité et les modifications des comportements sexuels à risque chez les personnes recevant la PrEP. En juin 2018, 2 156 personnes avaient consulté pour la PrEP dans le cadre de cette cohorte. L'âge médian était de 35 ans (IQR: 29-44 ans) et la majorité (96 %) étaient des HSH. Le protocole est strict et les visites de suivi fréquentes. Aucun cas d'infection au VIH n'a été diagnostiqué parmi les 1 637 personnes-années de suivi chez les individus utilisant la PrEP. Cependant, le soutien dans la prise en charge de la PrEP est essentiel, car 3 personnes ayant abandonné la PrEP ont par la suite contracté le VIH (incidence d'infection VIH de 3,9 pour 100 personnes-années) [10].

Une approche holistique comme celle développée par l'Actuel est reconnue efficace dans plusieurs études. Regrouper des experts pour la prévention dans un seul lieu de soins peut optimiser l'impact des interventions de différente nature (travail social, soins infirmiers, pharmacie, intervention communautaire) face aux risques potentiels d'acquisition du VIH. Cette approche encourage également les relations de confiance et

sans jugement avec les patients [11]. L'intégration des services de soins peut améliorer l'engagement et le maintien dans le continuum global d'options de traitement et de prévention pour les populations à risque. Des études montrent que les centres de soins intégrés peuvent jouer un rôle majeur dans la délivrance de soins complets non discriminatoires aux groupes à risque dans des régions et/ou des populations où l'épidémie est importante [12].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] OMS. Documents fondamentaux. 48e édition. 2014:204 p.

[2] Raguin G, Girard PM. Toward a global health approach: Lessons from the HIV and Ebola epidemics. *Global Health* 2018;14:114.

[3] Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E *et al.* Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des Médecins Suisses* 2008;89:165-9.

[4] Misra K, Udeagu CC. Disparities in awareness of HIV postexposure and preexposure prophylaxis among notified partners of HIV-positive individuals, New York City 2015-2017. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;76:132-40.

[5] Hull M, Tan DHS. Préparer le terrain pour l'élargissement de l'utilisation de la prophylaxie pré-exposition contre le VIH au Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2017;43:310-7.

[6] Grant RM, Smith DK. Integrating antiretroviral strategies for human immunodeficiency virus prevention: Post- and pre-exposure prophylaxis and early treatment. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv126.

[7] Brown G, Leonard W, Lyons A, *et al*. Stigma, gay men and biomedical prevention: The challenges and opportunities of a rapidly changing HIV prevention landscape. *Sex Health* 2017;14:111-8.

[8] Jain S, Krakower DS, Mayer KH. The transition from postexposure prophylaxis to preexposure prophylaxis: An emerging opportunity for biobehavioral HIV prevention. *Clin Infect Dis* 2015;60 Suppl 3:S200-4.

[9] Calabrese SK, Krakower DS, Mayer KH. Integrating HIV preexposure prophylaxis (PrEP) into routine preventive health care to avoid exacerbating disparities. *Am J Public Health* 2017;107:1883-9.

[10] Greenwald ZR, Maheu-Giroux M, Szabo J, *et al*. Cohort profile: l'Actuel pre-exposure prophylaxis (PrEP) cohort study in Montreal, Canada. *BMJ Open* 2019;9:e028768.

[11] Siemieniuk RA, Sivachandran N, Murphy P, *et al.* Transitioning to HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) from non-occupational post-exposure prophylaxis (nPEP) in a comprehensive HIV prevention clinic: A prospective cohort study. *AIDS Patient Care STDS* 2015;29:431-6.

[12] Oldenburg CE. Integrated HIV prevention and care for key populations. *Lancet HIV* 2019;6:e270-1.

Prophylaxie préexposition (PrEP)

Pierre Gantner, Christian Laurent, Joseph Larmarange, Jade Ghosn

L'effet préventif du traitement antirétroviral (ARV) chez les personnes vivant avec le VIH (*Treatment as Prevention* ou TasP, cf. *chapitre dédié*), l'augmentation importante de la couverture antirétrovirale dans le monde et, plus récemment, la recommandation du traitement universel ont permis de réduire le nombre de nouvelles infections par le VIH au niveau mondial. Cependant, le nombre de nouvelles infections demeure toujours important, plus élevé que le nombre de décès, et l'épidémie continue de s'accroître [1]. Dans ce contexte, l'utilisation de stratégies de prévention supplémentaires, au sein d'une offre de prévention combinée, s'avère nécessaire pour permettre de diminuer l'incidence de l'infection par le VIH. La prophylaxie préexposition (PrEP) est l'une de ces stratégies. La PrEP correspond à l'utilisation d'ARV à titre préventif chez des personnes séronégatives pour le VIH mais à haut risque d'acquisition.

Principe

La justification pharmacologique de cette stratégie repose sur la présence d'ARV à concentration efficace au niveau des différentes portes d'entrées du virus (muqueuses génitales et anales) et dans les ganglions lymphatiques de premier relais, permettant d'empêcher les premiers évènements de l'infection. Les molécules ARV éligibles pour une stratégie de PrEP doivent donc avoir une bonne diffusion au niveau des sites d'entrée du virus et une demi-vie suffisamment longue pour assurer une protection efficace durant l'exposition et au-delà. Les premiers essais de PrEP ont évalué l'utilisation du ténofovir sous forme de gel microbicide, *in vitro*, *ex vivo* et dans des modèles macaques. Ces études ont montré une efficacité préventive du ténofovir dans l'acquisition du VIH mais, au passage chez l'homme et la femme, des difficultés d'adhésion ont compromis l'efficacité de cette stratégie. Par la suite, l'utilisation de la combinaison ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) par voie orale a été évaluée. TDF et FTC sont deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dont la combinaison est plus connue sous le nom commercial de Truvada®.

Schémas de prise de la PrEP orale

Deux schémas thérapeutiques ont été évalués en tant que PrEP orale : (1) une prise continue ou (2) une prise à la demande (*figure 1*).
La PrEP en continu consiste en la prise journalière à heure fixe d'un comprimé de PrEP. Il faut attendre 7 jours avant d'être considéré comme étant protégé contre le VIH.
La PrEP à la demande nécessite la planification des rapports sexuels. Elle consiste en la prise d'abord de 2 comprimés de TDF/FTC 2 heures à 24 heures avant le rapport, puis d'un 3e comprimé 24 heures (± 2 heures) après la première prise et enfin un 4e et dernier comprimé 48 heures après la première prise. Si un rapport sexuel supplémentaire sans préservatif survient pendant cette période de trois jours, la durée de la prise quotidienne est prolongée jusqu'à 48 heures après la dernière prise de risque (*figure 2*).

Figure 1 Schémas de prise de la PrEP orale

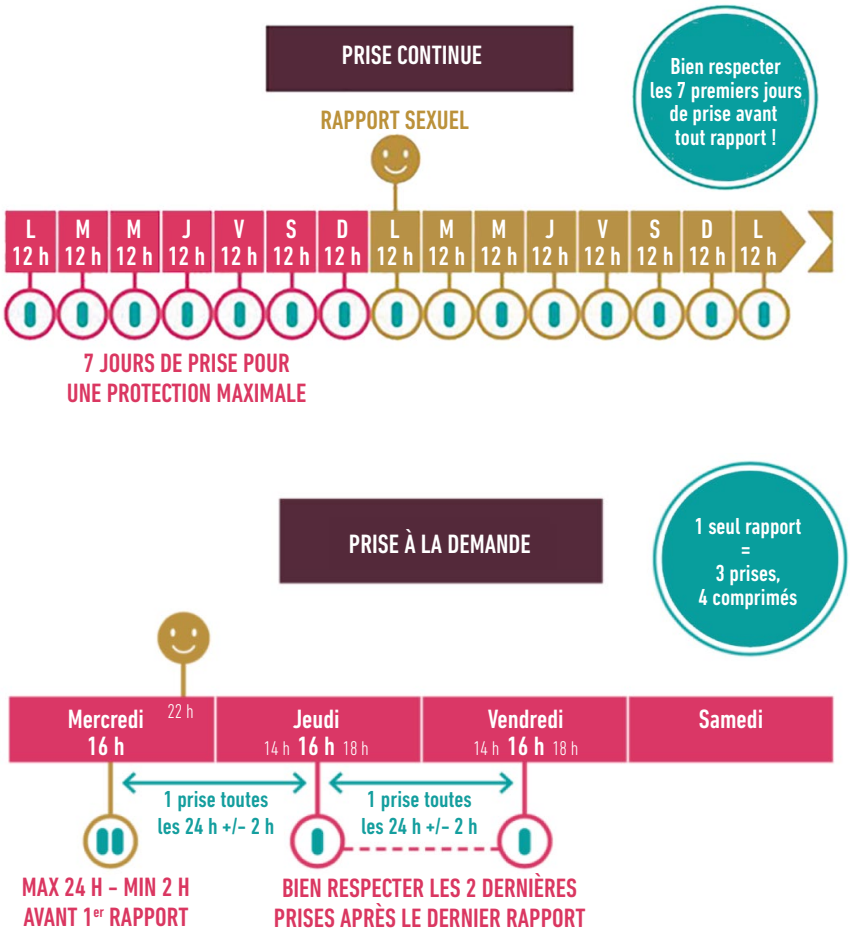
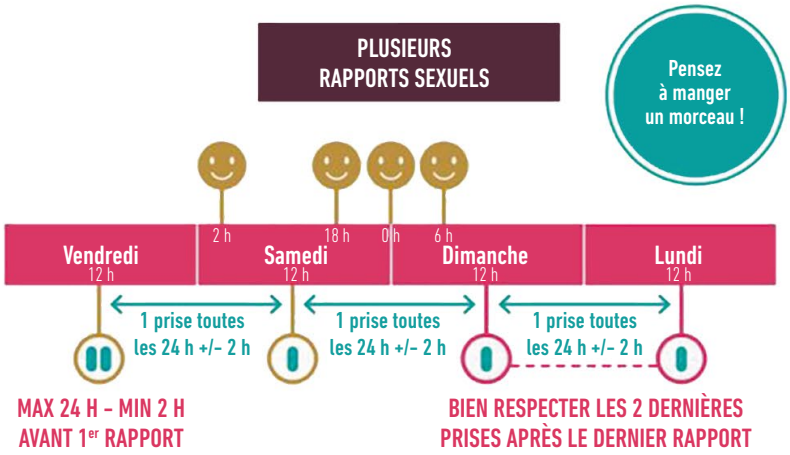
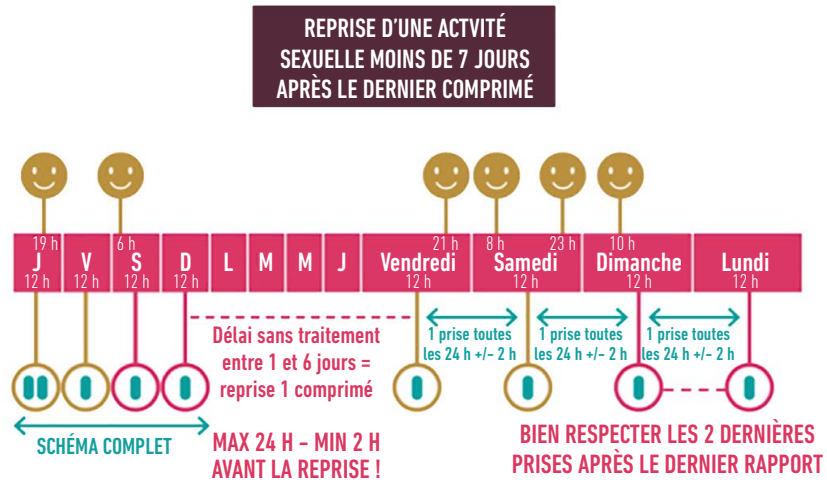
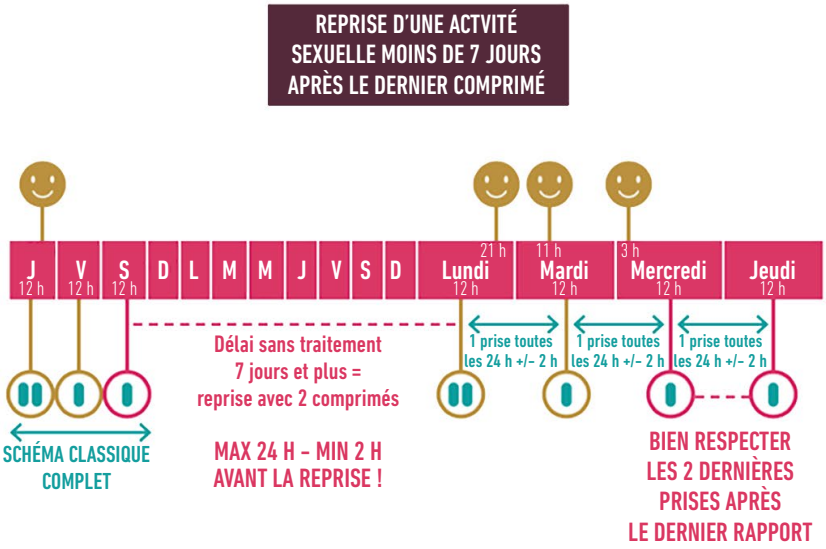
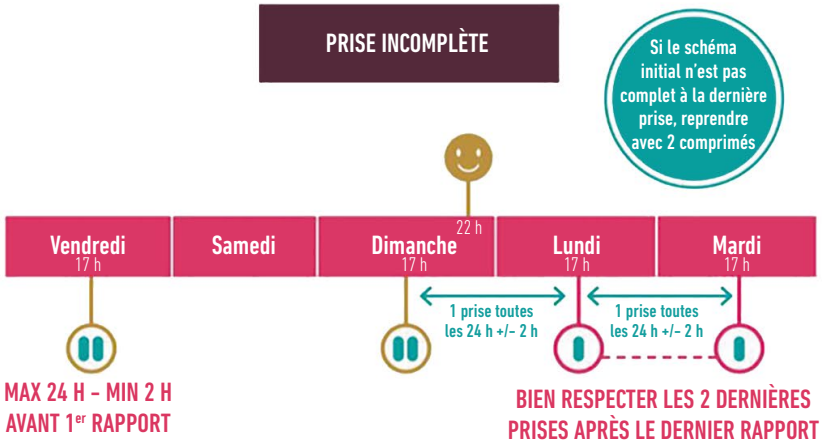


Figure 2 Adaptation du schéma de prise à la demande en cas de rapports sexuels rapprochés, de reprise d'une activité sexuelle ou de prise incomplète









Source : AIDES https://www.aides.org/prep

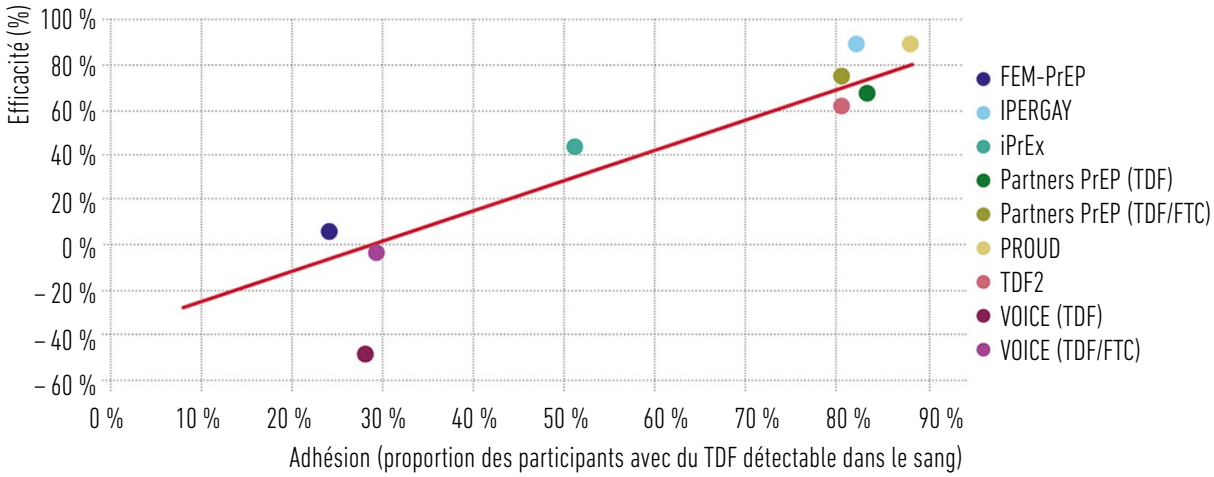
Efficacité dans les essais cliniques

Les premiers essais de PrEP ont été menés dans les années 2000 (*tableau 1*). En 2010, les résultats de l'essai international Iprex, qui concernait des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et des personnes transgenres et qui reposait sur une prise quotidienne d'un comprimé de TDF/FTC, a montré une efficacité de 44 % à réduire le risque d'acquisition du VIH [2]. Cet effet modeste, expliqué par une observance médiocre, a été objectivé par une concentration en TDF ou FTC détectable chez seulement 9 % des personnes infectées. Plus important peut-être, cet essai montrait bien l'existence d'une corrélation forte entre adhésion au traitement et efficacité : quand le médicament était détectable dans le sang des participants, l'efficacité atteignait 92 %.

En 2015, deux autres essais, PROUD [3] et IPERGAY [4], ont montré une efficacité plus élevée encore parmi des homosexuels masculins. L'essai PROUD de PrEP, en continu et en ouvert, a montré une réduction du risque de séroconversion de 86 % entre un traitement immédiat et différé d'un an chez 445 participants. Les trois échecs de PrEP observés sont supposés être liés à une mauvaise observance (n = 2) et une contamination avant le début de l'étude (n = 1). L'essai IPERGAY, comparant la prise de TDF/FTC à la demande *vs* placebo chez 400 participants, a également montré une réduction du risque de séroconversion de 86 %. Les deux contaminations survenues dans le bras TDF/FTC ont été attribuées à une mauvaise observance.

Si l'efficacité de la PrEP orale était faible dans certains essais, cela était dû à de faibles niveaux d'adhésion (*figure 3*). Des analyses *post hoc* des données de ces mêmes essais ont montré des niveaux élevés de protection parmi celles et ceux ayant correctement pris le TDF. La PrEP orale est donc efficace, dès lors qu'elle est prise.

Figure 3 Relation entre adhésion et efficacité dans les essais PrEP



Adapté de : https://www.avac.org/infographic/effectiveness-and-adherence-trials-oral-and-topical-tenofovir-based-prevention

Tableau 1 Principaux essais de PrEP orale à base de ténofovir

Essai	Schéma de prise	Molécule	Population	Pays	Durée médiane de suivi (mois)	Efficacité (IC 95 %)	Référence
PROUD	Continue	TDF/FTC	HSH	Royaume-Uni	12	86 % (64 ; 96)*	[3]
IPERGAY	À la demande	TDF/FTC	HSH	France, Canada	9	86 % (40 ; 98)	[4]
Partners PrEP	Continue	TDF/FTC	Couples hétérosexuels sérodifférents	Kenya, Ouganda	23	75 % (55 ; 87)	[5]
Partners PrEP	Continue	TDF	Couples hétérosexuels sérodifférents	Kenya, Ouganda	23	67 % (44 ; 81)	[5]
TDF2	Continue	TDF/FTC	Population générale	Botswana	13	62 % (22 ; 83)	[6]
Bangkok Tenofovir Study	Continue	TDF	Usagers de drogue par injection	Thaïlande	48**	49 % (10 ; 72)	[7]
iPREX	Continue	TDF/FTC	HSH, femmes transgenres	Pérou, Équateur, Afrique du Sud, Brésil, Thaïlande, États-Unis	14	44 % (15 ; 63)	[2]
FEM-PrEP	Continue	TDF/FTC	Femmes	Kenya, Ouganda, Tanzanie	8**	6 % (– 52 ; 41)	[8]
VOICE	Continue	TDF/FTC	Femmes	Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe	13**	– 4 % (– 49 ; 27)	[9]
VOICE	Continue	TDF	Femmes	Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe	13**	– 49 % (– 129 ; 3)	[9]

*IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %. * Intervalle de confiance à 90 %. ** Durée moyenne de suivi. HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.*

Recommandations

Suite à la publication de ces résultats, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a intégré la PrEP dans ses recommandations de traitement [10] pour les populations dites « à risque substantiel », à savoir une incidence de plus de 2 ou 3 % en l'absence de PrEP, ou à la demande des personnes. L'OMS reconnaît l'efficacité de la PrEP en cas de bonne observance comme méthode de prévention efficace contre les infections par le VIH par voies vaginale, rectale et pénienne. La France a décidé d'adopter une politique de mise à disposition de TDF/FTC dans cette nouvelle indication dès 2015 [11]. Les États-Unis avaient déjà fait de même auparavant. L'utilisation de la PrEP orale a été approuvée par de nombreuses agences sanitaires nationales, comme Santé Canada.
Si le schéma de prise à la demande a été recommandé en France dès 2015 pour les HSH [11], il faudra attendre 2019 pour que cette recommandation soit reprise par l'OMS [12]. En pratique, pour les homosexuels masculins, les stratégies en continu et à la demande ont une efficacité similaire. Le choix s'effectuera en fonction de la fréquence des rapports à risque et on pourra passer d'une stratégie à une autre en fonction de l'exposition, par exemple saisonnière. En l'absence d'évidence pour d'autres populations, et les données suggérant que la pharmacocinétique du TDF est différente dans le tractus vaginal, le schéma à la demande n'est pas recommandé aujourd'hui pour les femmes et les hommes hétérosexuels.

Effets indésirables

La PrEP par TDF/FTC est globalement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés liés aux ARV incluent nausées, vomissements, diarrhées, céphalées et vertiges, élévation de la créatinine et une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces effets sont principalement liés à l'administration du TDF. Une méta-analyse récente de 13 essais randomisés a montré l'absence de différence de prévalences d'effets indésirables de grade 3 ou supérieur entre TDF/FTC ou TDF et placebo [13]. Seule une élévation de la créatinine (grade 1 ou supérieur) a été objectivée sous traitement. En revanche, il semblerait que la PrEP orale TDF/FTC à la demande ne modifie pas le DFG. Des données à long terme de tolérance, notamment rénale et osseuse, de la PrEP sont cependant nécessaires.

Résistance

La résistance médicamenteuse au TDF/FTC a été étudiée dans le cadre de stratégies de PrEP. D'abord, de rares cas d'infection par des souches de VIH résistantes au TDF/FTC (résistance primaire) ont été documentés malgré la prise de la PrEP et une bonne observance. Ensuite, des résistances acquises ont été sélectionnées lors d'infections par le VIH malgré la prise de la PrEP : (1) en cas de primo-infection si la PrEP a été initiée pendant la phase de séroconversion et (2) en cas de mauvaise observance.
L'initiation de la PrEP nécessite donc un interrogatoire et un examen clinique minutieux à la recherche d'une exposition récente au VIH et de signes ou symptômes d'infection par le VIH aiguë. C'est d'autant plus important dans les pays du Sud que le dépistage du VIH y repose encore, le plus souvent, sur l'utilisation de tests rapides de troisième génération (recherche d'anticorps uniquement). L'utilisation de tests de dépistage de

quatrième génération (recherche d'anticorps et d'antigènes) devrait dorénavant être favorisée pour permettre la détection plus précoce d'une infection par le VIH.
Globalement, ce risque de survenue de résistance est faible, estimé à 1/1 000 environ. En outre, les modélisations suggèrent que la PrEP impactera peu l'émergence des résistances aux ARV tant au niveau de la population (grâce aux infections évitées par la PrEP) qu'au niveau des patients (< 4 % des infections résistantes) [14]. Néanmoins, l'apparition de résistance est un critère d'évaluation de futures stratégies de PrEP.

Survenue d'autres infections sexuellement transmissibles

Globalement, la survenue d'infections sexuellement transmissibles (IST) est augmentée après la mise sous PrEP. Plusieurs méta-analyses ont montré une augmentation modeste à importante des infections à gonocoque, chlamydia et syphilis, avec une incidence jusqu'à 40 fois plus importante que chez des HSH ne prenant pas la PrEP [15].
Une augmentation de l'incidence de ces infections a été confirmée de façon prospective chez 2 891 HSH suivis pour PrEP en Australie. En revanche, la détection des IST était concentrée (76 %) sur un sous-groupe de 736 individus. Certains facteurs de risque comme un âge jeune, un nombre élevé de partenaires et le sexe en groupe ont été associés à la survenue de ces infections. Ces résultats sont en faveur d'une recherche régulière de ces IST chez les personnes sous PrEP. Bien que dans les essais IPERGAY et PROUD, près de la moitié des participants ont acquis au moins une IST durant l'étude, l'efficacité de la PrEP pour prévenir l'infection par le VIH n'a pas été remise en question.

Comportements à risque – Grossesses

Les études pivots des stratégies de PrEP orale par TDF/FTC ont également évalué la modification des comportements suite à l'initiation de la PrEP, mais n'ont pas montré d'augmentation des comportements à risque. En revanche, des études récentes, majoritairement chez les homosexuels masculins, ont montré une diminution de l'utilisation du préservatif [16].
Il importe également de rappeler que la PrEP ne protège pas contre les grossesses non désirées. L'utilisation d'une méthode contraceptive demeure donc fortement recommandée, en complément de la PrEP, aux personnes hétérosexuelles ne souhaitant pas d'enfant dans l'immédiat.

Services de santé complémentaires

Lors de tous les essais cliniques, la PrEP était proposée dans le cadre d'un programme de prévention qui incluait dépistage et traitement d'IST, ainsi que la distribution gratuite de préservatifs et un *counseling* continu sur les comportements à risque.
En pratique, une première consultation comportant un premier bilan de dépistage du VIH et des autres IST (hépatites A, B et C, syphilis, chlamydia et gonocoque…) ainsi qu'un bilan rénal est recommandée. À réception des résultats, la PrEP peut être initiée chez les personnes non infectées par le VIH et le virus de l'hépatite B, n'ayant pas de contre-indication à la prise de TDF/FTC et donc la clairance de la créatine estimée est supérieure à 60 mL/min. Un suivi régulier, avec bilan de dépistage du VIH et des autres IST et recherche des effets indésirables, est réalisé tous les mois, puis tous les 3 et

éventuellement tous les 6 mois. Les consultations s'accompagnent d'une évaluation de l'observance et d'un *counseling* continu sur la réduction des risques.
Lors du développement d'un programme d'accès à la PrEP, une attention particulière est à prévoir dans les pays à forte prévalence de l'hépatite B et où l'accès au TDF en cas de mono-infection VHB n'est pas couvert par un programme national, comme c'est le cas par exemple dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest. Or la combinaison TDF/FTC fait partie des traitements recommandés par l'OMS pour les personnes infectées par l'hépatite B et pour lesquelles un traitement est recommandé [17]. Dans de tels contextes, le passage des essais cliniques PrEP à sa mise en œuvre opérationnelle auprès des populations clés constitue une opportunité pour repenser les services communautaires et développer de véritables centres de santé sexuelle incluant à la fois la prise en charge du VIH, de l'hépatite B et la PrEP [18].

Coût-efficacité et prise en charge

Plusieurs études de coût-efficacité ont modélisé le bénéfice à prévenir de nouvelles infections à l'échelle d'une population en prenant en compte le coût financier investi dans le traitement et sa prise, en comparaison à la prise en charge de nouvelles personnes infectées par le VIH. Ces études ont été actualisées au regard des dernières données d'efficacité, du coût de la prise en charge, du respect des indications et de la disponibilité de médicaments génériques. En effet, l'utilisation des médicaments génériques du TDF/FTC a été approuvée récemment en France et au Canada. Globalement, la PrEP orale par TDF/FTC a été jugée coût-efficace, ce qui a permis une prise en charge financière par certains pays dans des programmes nationaux. Différentes prises en charge et remboursements sont pratiqués dans le cadre de programmes nationaux : gratuité de la PrEP en France et en Belgique, prise en charge partielle au Canada et absence de prise en charge en Suisse. La gratuité a été montrée comme jouant un rôle dans l'accès à la PrEP, notamment chez des personnes jeunes et en situation de précarité.
Dans les pays du Sud, quand la PrEP est accessible, c'est le plus souvent gratuitement dans le cadre de programmes spécifiques ciblant certaines populations précises.

Couverture de la PrEP dans le monde

La situation actuelle d'utilisation de la PrEP et d'existence de programme de PrEP a été référencée sur *PrEP Watch*, un site émanant de l'organisme à but non lucratif *AIDS Vaccine Advocacy Coalition* (https://www.prepwatch.org/). En mars 2019, un peu moins d'un demi-million de personnes étaient sous PrEP dans le monde, dont environ la moitié aux États-Unis, principalement des homosexuels masculins. Un quart à un tiers vivent en Afrique de l'Est et australe (Kenya, Afrique du Sud, Ouganda, Zimbabwe et Lesotho), principalement des adolescentes et des jeunes femmes. Il y aurait près de 20 000 personnes sous PrEP en Australie, 14 000 au Royaume-Uni, 13 000 en France, 5 000 au Canda, 1 000 en Belgique, majoritairement des homosexuels masculins. Le Brésil, avec près de 11 000 personnes sous PrEP, fait office de leader en Amérique Latine.
Dans des contextes où l'épidémie est particulièrement active parmi les homosexuels masculins, une réduction du nombre de nouveaux diagnostics VIH a été observée en même temps que l'augmentation du nombre de personnes sous PrEP, que ce soit aux

États-Unis (San Francisco, Washington), au Royaume-Uni (Londres), en Australie ou en France (Paris).
En revanche, les résultats sont plus mitigés concernant d'autres populations. En France, les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, qui constituent une population particulièrement exposée, sont peu représentées dans le parcours de soins en général et dans les consultations PrEP en particulier. Les retours d'expérience de programmes PrEP auprès de travailleuses du sexe mettent en évidence la grande mobilité de ces femmes et la difficulté à les engager dans un programme de suivi trimestriel. Au Bénin, dans une cohorte prospective menée en 2014 et 2015, seules 59 % des participantes ayant initié la PrEP était encore suivies au bout d'un an [19]. Dans le cadre d'un programme visant les adolescentes et les jeunes femmes au Kenya et en Afrique du Sud, entre juin 2017 et novembre 2018, 92 % des participantes éligibles avaient accepté d'initier la PrEP mais, parmi celles ayant fait l'objet d'un suivi à 6 mois, 95 % l'avaient interrompu [20].

Enjeux et défis

Beaucoup d'entrées/sorties dans les programmes de PrEP en continu ont été notées. Des séroconversions lors de ces phases d'entrées/sorties n'étant pas rares, la PrEP discontinue pourrait être alors proposée. En effet, certaines études en contexte clinique ont montré que la PrEP orale prescrite en continu est souvent utilisée de façon intermittente, en fonction des perceptions des personnes au sujet de leurs prises de risque. Les facteurs prédictifs d'un arrêt prématuré de la PrEP ayant été évalués sont : un âge jeune, la consommation de cannabis, des antécédents d'IST et un nombre peu élevé de partenaires. Des interventions de *counseling* devraient cibler les personnes les plus à risque d'arrêts prématurés. Par ailleurs, l'initiation immédiate de la PrEP pourrait être évaluée afin d'éviter les pertes de vue et les séroconversions avant l'instauration du traitement chez les personnes très exposées. Une étude en ce sens a récemment montré un faible taux d'arrêts nécessaires pour des raisons de non-indication et de contre-indications [21].
Globalement, la PrEP semble sous-utilisée. Les personnes en bénéficiant le plus sont les homosexuels masculins, les personnes plus âgées et plus éduquées. L'accès à la PrEP est moindre chez les femmes cis et trans, les personnes de couleur, les personnes à faibles revenus et les jeunes. Il est nécessaire de faire évoluer les programmes et les parcours de soins pour faciliter l'accès à cette prévention. En ce sens, faciliter l'accès à la PrEP en médecine de ville et dans le cadre de consultations communautaires, en dehors des structures de santé, est à envisager, notamment dans le cadre de consultations en santé sexuelle plus globales réunissant différents services (prise en charge des IST, planning familial, prévention) en un même lieu.
Par ailleurs, la prophylaxie par voir orale n'est pas l'outil le plus adapté à toutes les populations et le développement d'autres modes d'administration permettrait de diversifier l'offre de prévention.

Autres stratégies de PrEP à l'étude

Plus d'une centaine d'études cliniques sont actuellement en cours pour évaluer de nouvelles stratégies de PrEP ou de nouveaux aspects de son utilisation : stratégies d'implémentation, utilisation de la PrEP chez les femmes enceintes, interventions

d'observance. Les nouvelles stratégies de PrEP ne sont plus évaluées en comparaison à un placebo mais à la stratégie de PrEP TDF/FTC en continu, donc dans le cadre d'essais de non-infériorité.

D'autres composés ARV et d'autres modes d'administration (*figure 4*) sont particulièrement étudiés. D'abord, le lavage rectal contenant du TDF avant un rapport sexuel chez des HSH a montré un haut niveau de pénétration tissulaire du TDF dans le tissu rectal jusqu'à 24 heures après le lavage, supérieur à celui du TDF oral [22]. Ensuite, différentes formulations d'ARV à longue durée d'action sont étudiées, ceci dans le but de s'affranchir de la prise quotidienne de traitement, et d'améliorer ainsi l'observance (donc l'efficacité) et la qualité de vie. Les principales formulations étudiées sont les formes injectables à longue durée d'action (injection intramusculaire) et les implants sous-cutanés. Le cabotégravir (inhibiteur de l'intégrase), sous forme d'injection intramusculaire est l'un des composés le plus avancé dans son développement : il est actuellement en phase 3 des essais cliniques, avec une administration toutes les 4 à 8 semaines. Un anneau vaginal de dapivirine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) a été évalué dans deux essais et a montré un effet positif mais modéré (27-31 % de réduction de séroconversions), avec une meilleure efficacité chez les femmes plus âgées [23,24].

Dans l'objectif d'améliorer la tolérance rénale du TDF, le récent essai DISCOVER a comparé une stratégie de PrEP en continu par TDF/FTC à FTC/ténofovir alafénamide (TAF) chez des HSH et femmes transgenres, et montré une efficacité similaire mais une meilleure santé osseuse et fonction rénale sous TAF.

Enfin, des anticorps neutralisants à large spectre (notamment 10-1074 et 3BNC117) ont également été étudiés en administration intraveineuse à titre préventif chez des macaques et ont montré une protection pour plus de 5 semaines après l'injection [25].

Figure 4 Nouvelles stratégies de PrEP

	PrEP à longue durée d'action			
PrEP orale	**Anneau vaginal**	**Injection intramusculaire**	**Anticorps**	**Implants**
De nouvelles molécules antirétrovirales par voie orale en tant que stratégie de PrEP Ex. Canptegravor; ramtegravor, maraviroc...	Un anneau vaginal en polymère est inséré dans le vagin et libère des antirétroviraux de façon progressive Ex. Dapivirine	Des antirétroviraux formulés pour une longue durée d'action sont injectés par voie intramusculaire Ex. Cabotegravir	Des anticorps neutralisants à large spectre dirigés contre le VIH sont injectés par voie intraveineuse Ex. 10-1074 + 3BNC117	Un dispositif implantable est inséré sous la peau et libère des antirétroviraux de façon progressive Ex. MK-8591

Voir aussi : https://www.avac.org/infographic/future-arv-based-prevention pour plus d'exemples.

Conclusion

L'accès à la PrEP est une priorité stratégique de santé publique soutenue par l'ONUSIDA, l'OMS, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, le Plan présidentiel américain d'aide d'urgence à la lutte contre le sida (PEPFAR) et de nombreuses autres institutions. Le temps est maintenant venu de conjuguer les

efforts pour généraliser l'offre de PrEP dans les programmes nationaux de lutte contre le VIH/sida des pays du Sud à l'instar de ceux du Nord. Les défis opérationnels, économiques et sociaux doivent être surmontés en gardant en point de mire l'objectif ultime de prévenir le maximum de contaminations et mettre fin à l'épidémie de VIH/sida.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS. UNAIDS Data 2019. [Internet] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

[2] Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al*. iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.

[3] McCormack S, Dunn DT, Desai M, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53-60.

[4] Molina JM, Capitant C, Spire B, *et al*. ANRS IPERGAY Study Group. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.

[5] Baeten JM, Donnell D, Ndase P, *et al*. Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.

[6] Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, *et al*. TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.

[7] Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, *et al*. Bangkok Tenofovir Study Group. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.

[8] Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, *et al*. FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.

[9] Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, *et al*. VOICE Study Team. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.

[10] WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organisation, 2015. 75 p. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf

[11] 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. 18 p. [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2015/10/experts-vih_prep2015.pdf

[12] WHO. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organisation, 2015. 19 p. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1

[13] Pilkington V, Hill A, Hughes S, *et al.* How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018;4:215-24.

[14] van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, *et al*. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: A comparison of mathematical models. *AIDS* 2013;27:2943-51.

[15] Cohen MS, Council OD, Chen JS. Sexually transmitted infections and HIV in the era of antiretroviral treatment and prevention: The biologic basis for epidemiologic synergy. *J Int AIDS Soc* 2019;22 Suppl 6:e25355.

[16] Freeborn K, Portillo CJ. Does pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men change risk behaviour? A systematic review. *J Clin Nurs* 2018;27:3254-65.

[17] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO, 2015. 166 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/

[18] Larmarange J, Becquet V, Masumbuko JM, *et al.* Implementing preexposure prophylaxis among key populations: An opportunity for patient-centered services and management of hepatitis B. *AIDS* 2018;32:829-30.

[19] Mboup A, Béhanzin L, Guédou FA, *et al*. Early antiretroviral therapy and daily pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers in Cotonou, Benin: A prospective observational demonstration study. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25208.

[20] Omollo V, Odoyo J, Travil D, *et al.* PrEP re-initiation after interruption by adolescent girls and young women in Kenya and South Africa. IAS, Mexico City, July 2019. [Internet] http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/1874

[21] Mikati T, Jamison K, Daskalakis DC. Immediate PrEP initiation at New York city sexual health clinics. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4–7, 2019, Seattle, Washington ; Abstract Number: 962. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/immediate-prep-initiation-new-york-city-sexual-health-clinics

[22] Xiao P, Gumber S, Marzinke MA, *et al.* Hypo-osmolar rectal enema TFV formulation prevents SHIV acquisition. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4–7, 2018, Boston, Washington ; Abstract Number: 1060LB. [Internet] http://www.croiconference.org/scientific-program/electronic-materials/croi-2018

[23] Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al*. Ring Study Team. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2133-43.

[24] Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al*. MTN-020–ASPIRE Study Team. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2121-32.

[25] Garber DA, Adams DR, Guenthner P, *et al.* Protection against penile or intravenous SHIV challenges by bNAb 10-1074 or 3BNC117. Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI) March 4–7, 2019, Seattle, Washington ; Abstract Number: 962. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/protection-against-penile-or-intravenous-shiv-challenges-bnab-10-1074-or-3bnc117

DISPOSITIFS LOCAUX DE PRÉVENTION DU VIH POUR LES FEMMES

Gilles Pialoux

Les techniques de prévention du VIH actuellement disponibles ne sont souvent pas utilisables par de nombreuses femmes, notamment celles vivant dans des pays à faibles ressources.

Les microbicides constituent une option préventive que les femmes peuvent facilement contrôler, s'approprier, et qui ne nécessite pas la coopération ou le consentement du partenaire, ni même la connaissance du statut sérologique de ce dernier. Ce sont des agents topiques appliqués par voie vaginale ou rectale, développés pour prévenir la fécondation ou la transmission sexuelle du VIH ou d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) pendant les rapports sexuels. Ils peuvent agir par différents mécanismes, parfois combinés, soit par l'inactivation directe du virus dans les sécrétions vaginales et/ou dans le sperme, éventuellement dans le sang, soit en empêchant l'attachement du virus sur les épithéliums des muqueuses vaginales et endocervicales, ou encore en prévenant les mécanismes de fusion du virus ou des cellules infectées avec les cellules dendritiques ou les macrophages sub-épithéliaux, cellules cibles du virus dans le vagin. Enfin, certains microbicides anti-VIH entrent dans les cellules infectées et bloquent la multiplication du virus à différents stades du cycle viral, constituant à ce titre un autre mode de prophylaxie pré-exposition (PrEP) que les comprimés de ténofovir/emtricitabine par exemple [1].

Une revue *Cochrane* a analysé les essais menés jusqu'à la fin de l'année 2011 avec des microbicides de première génération anti-VIH. Parmi ces essais contrôlés/randomisés, neuf avaient été soit menés à terme (un essai sur le Buffer Gel et le PRO 2000 0,5 %, un sur le Carraguard et un sur le ténofovir (TDF)), arrêtés prématurément en raison de problèmes de sécurité (deux essais sur le sulfate de cellulose) ou d'un taux insuffisant d'infection par le VIH et de la faible probabilité de pouvoir montrer un effet protecteur (un essai sur le PRO 2000 2 %, un sur le TDF et deux SAVVY). Les neuf essais retenus ont recruté 31 941 femmes sexuellement actives entre 2004 et 2011, en Afrique ou aux États-Unis. Un premier essai a montré que le TDF réduisait d'environ un tiers le risque de contracter le VIH (889 femmes ; risque relatif (RR) 0,63 ; IC 95 % : 0,43-0,93). En revanche, les produits suivants n'ont démontré aucune efficacité sur la réduction du risque d'acquisition du VIH : sulfate de cellulose (deux essais, n = 3 069 ; RR 1,20 ; IC 95 % 0,74-1,95), SAVVY (deux essais, n = 4 295 ; RR 1,38 ; IC 95 % 0,79-2,41), Carraguard (un essai, n = 6 202 ; RR = 0,89 ; IC 95 % : 0,71-1,11), PRO 2000 (deux essais, n = 12 486 ; RR 0,93 ; IC 95 % : 0,77-1,14) et Buffer Gel (un essai, n = 1 546 ; RR 1,05 ; IC 95 % : 0,73-1,52) [2].

C'est en 2011 que, pour la première fois, l'efficacité partielle d'un microbicide est annoncée [3]. L'essai clinique de phase IIb CAPRISA 004, utilisant un *gel vaginal* à 1 % de TDF, met en évidence une réduction de 39 % de la transmission du VIH-1 chez les femmes utilisant ce gel appliqué avant et après le rapport sexuel, comparé au placebo, ainsi qu'une diminution de 52 % de la transmission de l'herpès virus de type 2. La protection seulement partielle contre le VIH a été attribuée principalement à une

mauvaise observance, avec des niveaux faibles ou fluctuants de TDF au cours de la période d'exposition potentielle au virus, conduisant à une protection insuffisante. Un métabolisme différencié des médicaments antirétroviraux par le microbiote vaginal pourrait aussi expliquer cette performance modeste [4]. Malgré tout l'enthousiasme suscité par CAPRISA 004, de nouvelles études testant des gels de TDF similaires administrés dans des schémas préventifs alternatifs n'ont pas permis de confirmer leur potentiel de protection [5].
La recherche s'est donc tournée, d'une part, vers d'autres molécules antirétrovirales (maraviroc, dapivirine, association ténofovir alafénamide/elvitégravir, anticorps neutralisants…) et, d'autre part, vers d'autres modes d'administration locale. En 2019, on note une véritable explosion des recherches : outre les gels, anneaux, diaphragmes, films, tablettes pour l'utilisation vaginale, sont en développement les dispositifs intra-utérins, les inserts, les nappes ou membranes fibreuses imprégnées d'antirétroviraux et les nanoparticules… [6]. En outre, des travaux sont en cours sur le microbiote vaginal et son influence sur la contagiosité du VIH au niveau du vagin [5].

Les anneaux vaginaux sont des anneaux flexibles en plastique poreux qui peuvent contenir soit des hormones contraceptives (estrogène + progestatif), soit des agents anti-infectieux. L'anneau est inséré au fond du vagin comme un tampon, et les substances qu'il contient se diffusent à travers la paroi vaginale pour passer dans le sang. Il est maintenu plusieurs semaines et ne dépend donc pas de l'activité sexuelle. Les anneaux vaginaux disposent de plusieurs atouts théoriques : ils constituent une alternative aux préservatifs et aux gels et sont utilisables par les femmes ; ils permettent de limiter la problématique de l'observance par rapport aux produits dépendant du coït, comme les gels ; ils peuvent associer plusieurs composés actifs comme par exemple contraceptif + antirétroviral + antifongique + antibiotiques en prévention des autres IST et/ou des grossesses non désirées.
L'anneau de dapivirine, le premier à avoir été développé, contient un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse permettant de maintenir des concentrations suffisantes dans le vagin pendant plusieurs semaines. Cependant, les données de deux premiers essais cliniques de phase III n'ont montré qu'une faible réduction (de 27 à 31 %) de l'acquisition du VIH par les femmes [7,8], avec des résultats moins bons chez les femmes les plus jeunes censées avoir la plus forte activité sexuelle. Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ces résultats : influence du microbiote, diffusion différentes de la dapivirine selon l'âge, rapports anaux non reconnus non protégés. L'étude du microbiote des femmes ayant participé à CAPRISA [9] a montré qu'en l'absence de dysbiose vaginale, la réduction du risque d'acquisition du VIH est de 61 %, contre seulement 18 % en présence d'une dysbiose. *In vitro,* il a été montré une activité du TDF diminuée en présence de bactéries dysbiotiques (notamment Gardnerella), et non en présence de lactobacilles ; en outre la présence de Gardnerella accélère la dégradation du TDF.
Deux essais récents ont redonné de l'espoir aux partisans des anneaux vaginaux. Le premier, nommé HOPE [10], a porté sur 1 299 femmes vivant au Malawi, en Afrique du Sud, en Ouganda et au Zimbabwe. Dans 89 % des cas, les concentrations de dapivirine résiduelles témoignaient d'une utilisation de l'anneau au cours du mois précédent. Un total de 12 infections à VIH-1 sur 616 personnes-années (PA) de suivi ont été observées (incidence de 1,9 pour 100 PA, IC 95 % : 1,0-3,4). Si l'on prend en compte la répartition géographique, l'âge et la prévalence des IST de la population recrutée, on peut estimer l'incidence des nouvelles infections VIH à 4,1 pour 100 PA (IC 95 % : 3,2-5,1) en l'absence

d'accès à l'anneau vaginal de dapivirine, soit une diminution du risque conférée par l'anneau de 53,6 %.
L'essai DREAM [11] a été mené auprès de 941 femmes dont l'âge médian était de 29 ans (20-50 ans). Un total de 11 séroconversions VIH-1 sur 623 PA de suivi a été observé avec la dapivirine, soit un taux d'incidence de 1,8 pour 100 PA (IC 95 % : 0,9 -3,2). Sur la base des données des centres, de l'âge et de la distribution des IST dans la population, l'incidence du VIH-1 aurait dû être de 3,9 pour 100 PA (IC 95 % : 2,9-4,9) en l'absence d'utilisation de l'anneau vaginal, soit une réduction du risque d'infection de 53,8 %. Seuls 4 % des anneaux retournés présentaient un niveau résiduel supérieur à 23,5 mg, ce qui témoigne d'un taux faible de non-observance de l'utilisation des anneaux, contre 17 % dans l'étude Ring [8].

L'adhésion à la bonne utilisation du produit demeure un élément clé de la protection par les microbicides et les anneaux vaginaux. Les anneaux vaginaux, déjà développés comme contraceptifs, devraient connaître un développement important dans les années à venir dans une approche plus globale de la prévention sexuelle.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Traore YL, Chen Y, Ho EA. Current state of microbicide development. *Clin Pharmacol Ther* 2018;104:1074-81.

[2] Obiero J, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. *Cochrane Database* Syst Rev 2012;(6):CD007961.

[3] Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al*. CAPRISA 004 Trial Group. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010;329:1168-74. Erratum in: *Science* 2011;333:524.

[4] Klatt NR, Cheu R, Birse K, *et al*. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women. *Science* 2017;356:938-45.

[5] Mesquita L, Galante J, Nunes R, *et al*. Pharmaceutical vehicles for vaginal and rectal administration of anti-HIV microbicide nanosystems. *Pharmaceutics* 2019;11(3). pii: E145.

[6] AVAC. The future of ARV-based prevention and more. September 26, 2019. [Internet] https://www.avac.org/infographic/future-arv-based-prevention

[7] Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, *et al*. MTN-Aspire Study Team. Use of a vaginal ring containing dapivirine for HIV-1 prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2121-32.

[8] Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, *et al*. Ring Study Team. Safety and efficacy of a dapivirine vaginal ring for HIV prevention in women. *N Engl J Med* 2016;375:2133-43.

[9] Klatt NR, Cheu R, Birse K, *et al*. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in African women. *Science* 2017;356:938-45.

[10] Baeten J, Palanee-Phillips T, Mgodi T, *et al*. High uptake and reduced HIV-1 incidence in an open-label trial of the dapivirine ring. Abstract 143lb. CROI 2018. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/high-uptake-and-reduced-hiv-1-incidence-open-label-trial-dapivirine-ring

[11] Nel A, Van Niekerk N, Van Baelen B, *et al*. HIV incidence and adherence in DREAM: An open-label trial of dapivirine vaginal ring. Abstract 144lb. CROI 2018. [Internet] http://www.croiconference.org/sessions/hiv-incidence-and-adherence-dream-open-label-trial-dapivirine-vaginal-ring

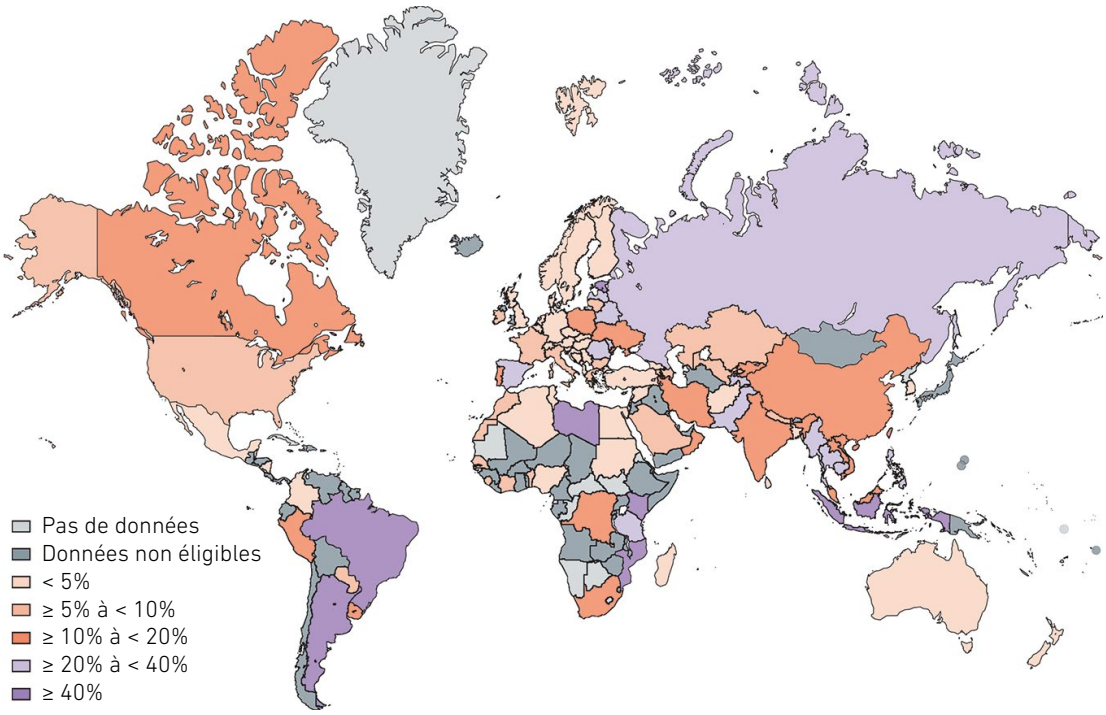
Introduction à la prise en charge des addictions

Jean-Michel Delile

Longtemps, la question des infections à VIH en lien avec les usages de drogues par injection a semblé être limitée aussi bien dans son extension (au Nord essentiellement) que dans le temps, car en voie de contrôle grâce aux actions combinées de prévention, de traitement et de réduction des risques et des dommages (RdRD). Pourtant, même si d'immenses progrès ont effectivement été accomplis, la situation reste préoccupante et évolutive, tout particulièrement dans certaines régions. Dans le monde, environ 16 millions de personnes s'injectent des drogues et 3 millions d'entre elles vivent avec le VIH. En moyenne, une nouvelle infection à VIH sur dix est provoquée par l'injection de drogues et, dans certains pays d'Europe de l'Est et d'Asie centrale, 80 % de l'ensemble des infections à VIH sont liées à la consommation de drogues [1,2]. La question de la transmission du VIH par cette voie reste donc de toute première importance. En effet, même si elle n'occupe plus la place majeure qui fut la sienne parmi les modes de contamination aux débuts de l'épidémie de sida dans les pays du Nord, elle reste dominante dans certaines régions du monde, est en recrudescence dans certains pays du Nord où elle reculait depuis des décennies (États-Unis avec la crise des opioïdes) et elle commence à s'étendre dans certaines régions du Sud (Afrique) d'où elle était pratiquement absente jusqu'à récemment [3].

Une revue systématique récente [1] a évalué la prévalence des usagers de drogues par injection (UDI) dans le monde, ainsi que leurs caractéristiques sociodémographiques et la prévalence du VIH, du VHB et du VHC parmi eux. La présence d'UDI a pu ainsi être établie dans 179 des 206 pays ou territoires couvrant 99 % de la population mondiale. Cette « mondialisation » depuis la revue précédente en 2008 [4] traduit l'extension des UDI à 31 pays supplémentaires (essentiellement en Afrique subsaharienne et dans les îles du Pacifique). Les estimations de prévalence des UDI ont pu être précisées dans 83 pays, et l'on peut ainsi globalement évaluer à 15,6 millions [10,2-23,7 millions] le nombre d'UDI dans le monde, dont 3,2 millions de femmes et 12,5 millions d'hommes. La prévalence est très variable selon les régions, allant de 0,09 % en Asie du Sud (1 million de personnes), 0,25 % en Asie du Sud-Est (4 millions) ou 0,34 % en Europe occidentale (1 million) jusqu'à 1,06 % en Amérique du Nord (2,6 millions) et 1,30 % en Europe de l'Est (3 millions). La part des femmes parmi les UDI varie également selon les zones, allant par exemple de 30 % en Amérique du Nord ou en Europe occidentale à 3 % en Asie du Sud.
Globalement, il apparaît que 17,8 % [IC95 % : 10,8-24,8] des UDI vivent avec le VIH, soit près de 3 millions de personnes, 52,3 % sont porteurs d'Ac anti-VHC (marqueur de l'infection par le VHC) et 9 % de l'Ag HBs (marqueur de l'infection par le VHB). Là-aussi de très importantes variations régionales existent (*figure 1*). La prévalence du VIH chez les UDI est de 1 % en Australasie (1 000 personnes), 3,6 % au Proche-Orient ou en Afrique du Nord (12 500 personnes), 4,5 % en Europe occidentale (46 000 personnes), 9 % en Amérique du Nord (230 000 personnes), 15,2 % en Asie du Sud-Est (605 000 personnes), mais elle atteint 24,7 % en Europe de l'Est (747 000 personnes) et 35,7 % en Amérique latine (651 000 personnes), les deux régions de plus forte prévalence.

Figure 1 Prévalence estimée du VIH par pays chez les usagers de drogues par injection (UDI)



Source : [1].

La plupart des UDI (83 %) injectent principalement des opioïdes et 33 % surtout des stimulants ou des associations opiacés/stimulants (*encadré*). Près de 30 % des UDI ont moins de 25 ans (15 % en Amérique du Nord, 50 % en Amérique latine, mais beaucoup moins en Asie centrale), environ 22 % vivent à la rue ou dans des conditions très précaires (7 % en Europe, 50 % en Amérique du Nord) et près de 60 % ont des antécédents d'incarcération. L'association avec le travail du sexe est également variable, allant de 5 % en Europe occidentale à 20 % en Amérique du Nord ou en Asie du Sud-Est.

L'augmentation de la prévalence des UDI dans le monde est dorénavant liée à leur progression dans les pays à faibles et moyens revenus. En Afrique subsaharienne, par exemple, il y aurait dorénavant une prévalence de 0,28 % d'UDI (environ 1,4 millions de personnes), dont 18,3 % vivant avec le VIH soit 250 000 personnes. C'est une réelle nouveauté dans cette région où les systèmes d'observation n'identifiaient pratiquement aucune utilisation de la voie injectable par les usagers de drogues il y a seulement une dizaine d'années [4]. Les données de cette étude confirment également que la plupart des UDI sont exposés à des environnements défavorables, à hauts risques, qui accroissent encore les dommages liés aux drogues et le risque de transmission du VIH. Comparés à la population générale, ils présentent notamment un risque accru d'être arrêtés par la police, d'être incarcérés, de se livrer au travail du sexe, de vivre à la rue ou dans des conditions d'habitat extrêmement précaires. Or, toutes ces expériences difficiles sont associées en elles-mêmes avec un risque accru de transmission du VIH. Cette situation impose d'investir spécifiquement dans les actions de prévention comme les programmes d'échange de seringues (PES) et les traitements de substitution aux opiacés (TSO), ainsi que de fournir soins et traitements aux personnes UDI vivant avec le VIH. Une résolution en ce sens a été adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies en 2016. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) appuie fortement la réduction

Encadré Bref rappel sur les produits et les voies d'administration

- À côté des produits à très haute prévalence d'usage comme l'alcool, le tabac ou le cannabis, les substances psychoactives les plus problématiques sont les opioïdes (morphine, héroïne, médicaments opioïdes détournés, opioïdes de synthèse comme le fentanyl…) et les stimulants (cocaïne, crack, amphétamines, ecstasy, cathinones…)
- Ces substances peuvent être, selon diverses modalités, injectées, fumées ou sniffées, mais la consommation de drogue par voie intraveineuse reste le plus souvent associée aux opioïdes, même si l'on peut observer des pratiques importantes d'injection de stimulants dans certaines régions (Europe centrale, Australasie…) ou certains milieux (usagers précaires, pratique du chemsex).
- Les UDI utilisent la voie injectable pour obtenir des effets plus rapides et plus puissants. C'est la voie d'administration la plus dangereuse non seulement du point de vue addictif (« accrochage » plus rapide) mais aussi toxique (« overdoses ») et infectieux (abcès, phlébites, septicémies, endocardites, infection VIH, VHB, VHC, etc.). Les actions de RdRD qui ont pu être très efficaces dans la réduction de la transmission du VIH ont eu moins d'impact sur celle du VHC en raison d'un pouvoir infectant plus élevé [5].

des risques comme approche fondée sur des bases factuelles pour la prévention du VIH, le traitement et les soins à l'intention des UDI. Elle a défini un train de mesures complet comportant : PES ; traitement de la dépendance, notamment les TSO ; dépistage du VIH et conseil ; soins et traitement du VIH ; information, éducation et conseil sur la réduction du risque ; distribution de préservatifs et prise en charge des infections sexuellement transmissibles (IST) ; prise en charge de la tuberculose et des hépatites virales.

Les liens avec la santé sexuelle doivent aussi être renforcés du fait de l'émergence au Nord, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), de pratiques de consommation de drogues en contexte sexuel (chemsex), y compris par voie injectable (slam), tout particulièrement de stimulants (cathinones en particulier comme la 3-MMC). Ces pratiques sont à très haut niveau de risque aussi bien infectieux (VIH, hépatites, IST…) que toxique (comas sous anesthésiques dissociatifs consommés par voie orale comme le GHB/GBL…).

Mais il est aussi nécessaire de s'intéresser aux environnements difficiles dans lesquels vivent les UDI et aux comportements à risque que cela favorise. Ainsi, au plan mondial, 3 UDI sur 5 ont connu une expérience d'incarcération avec de hauts niveaux de risque (drogues, contaminations, suicides, risques d'overdoses à la sortie…). Tout ceci doit inciter à compléter les mesures spécifiques de RdRD, tout particulièrement les PES et les TSO, par des actions sur les facteurs structurels et environnementaux qui exposent les UDI à des risques élevés de dommages. L'OMS travaille en étroite collaboration avec l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (UNODC), l'ONUSIDA et d'autres parties prenantes, dont le Fonds mondial et la société civile, pour plaider en faveur de la mise en œuvre de ces interventions globales. Dans cette perspective, et compte tenu du développement actuel du VIH chez les UDI dans les pays à faible niveau de revenus, le soutien aux programmes de développement, à la promotion des droits humains et à la réduction des inégalités sociales et de genre constitue un défi essentiel.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et *al.* Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192-e1207.

[2] Jolley E, Rhodes T, Platt L, *et al.* HIV among people who inject drugs in Central and Eastern Europe and Central Asia: A systematic review with implications for policy. *BMJ Open* 2012;2(5).

[3] Raguin G, Lepretre A, Ba I, *et al.* Usage de drogues et VIH en Afrique de l'Ouest : un tabou et une épidémie négligée. *TranscriptaseS* 2010;(143):15-17.

[4] Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, *et al.* 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: A systematic review. *Lancet* 2008;372:1733-45.

[5] Delile JM, de Ledinghen V, Jauffret-Roustide M, *et al.* Hepatitis C virus prevention and care for drug injectors: The French approach. *Hepatol Med Policy* 2018;3:7.

Prise en charge des addictions au Sud

Viviane M.P. Cisse Diallo, Moussa Seydi, Laurent Michel

Contexte

L'usage de drogues représente un enjeu majeur de santé publique. Selon l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC), les décès directement attribuables à la consommation de drogues ont augmenté de 60 % dans le monde entre 2000 et 2015, et 450 000 personnes sont décédées des suites de l'usage de drogues en 2015 [1]. L'injection de drogues constitue le principal vecteur de l'épidémie de VIH dans de nombreuses régions et le quart des nouvelles contaminations pour le virus de l'hépatite C dans le monde est attribuable à l'injection de drogues en 2015. C'est en Europe de l'Est et du Sud-Est, en Amérique du Nord et en Asie de l'Est et du Sud-Est que vivent le plus grand nombre d'usagers de drogues injectables (UDI). En 2016, près la moitié résidait dans seulement trois pays : la Chine, la Fédération de Russie et les États-Unis [1]. Cette population est estimée par l'ONUDC à 10,6 (8,3-14,7) millions de personnes (0,22 % de la population des 15-64 ans) à travers le monde (à partir des données collectées dans 107 pays et couvrant 88 % de la population mondiale des 15-64 ans). Plus de la moitié aurait été infectée par le VHC et environ 1 sur 8 vivrait avec le VIH [1]. Dans une revue et méta-analyse récente des données scientifiques disponibles, ces chiffres sont encore plus élevés, situant à 15,6 [10,2-23,7] millions de personnes le nombre d'UDI à travers le monde, 52,3 % [42,4-62,1] ayant été exposés au virus de l'hépatite C, 9,0 % [5,1-13,2] présentant un antigène de surface VHB et 17,8 % [10,8-24,8] vivant avec le VIH [2]. La politique prohibitionniste vis-à-vis des drogues, dominante, favorise la diffusion du VIH et des hépatites chez les usagers de drogues et leurs partenaires sexuels, malgré leur statut de population « clé ». Elle accroît la stigmatisation dont ils sont victimes et réduit leur accès au dépistage, aux soins et aux outils de prévention et de réduction des risques dans de nombreuses régions du monde, dont l'Afrique et l'Asie [3]. Seul 1 usager sur 18 bénéficie de l'accès aux soins en Afrique, alors qu'au niveau mondial ce rapport est de 1 sur 6 [1]. Un changement de paradigme a cependant été noté. L'addiction est maintenant considérée comme une maladie et mérite par conséquent une place particulière dans l'offre de soins. Ceci d'autant plus que l'Asie ou l'Amérique du Sud sont des zones essentielles de production d'héroïne et de cocaïne, ainsi que de drogues de synthèse, et que l'Afrique est une zone de transit de la drogue connue depuis les années 1990 [4], avec transit de la cocaïne provenant d'Amérique du Sud et d'héroïne provenant d'Asie [5]. La prise en charge des addictions est ainsi devenue plus structurée et holistique, inscrite dans une logique multidisciplinaire du fait de l'importance des conséquences psychiatriques, sociales et infectieuses de la consommation de drogues, notamment injectables. Dans cette perspective, le Sénégal, précurseur en Afrique de l'Ouest, a mené une étude de prévalence des infections virales (VIH, VHC, VHB) chez les UDI à travers l'enquête UDSEN (Usagers de drogues au Sénégal) [6]. Cette étude a permis d'estimer les prévalences du VIH et des hépatites virales B et C à, respectivement, 5,2 %, 7,9 % et 23,3 % chez les UDI. Ces résultats ont permis de développer le plaidoyer

qui a abouti à la création du premier Centre de prise en charge intégrée des addictions à Dakar (CEPIAD) [7], pour répondre aux besoins sanitaires des consommateurs de drogues. D'autres études comme l'étude CODISEN (Consommateurs de drogues injectables au Sénégal) sont en cours. L'objectif de cette dernière étude est d'évaluer l'acceptabilité, l'efficacité et l'impact d'une prise en charge globale des UDI au Sénégal, intégrant une stratégie de *Test and Treat* pour le VIH afin de proposer un modèle de soins et de prévention validé et adapté aux UDI et aux comorbidités identifiées en Afrique de l'Ouest.

Néanmoins, dans la plupart des pays du Sud (mais aussi dans de nombreux pays du Nord), les dispositifs de soins pour les usagers de drogues sont notablement insuffisants, voire inexistants, et ne peuvent répondre aux besoins de l'ensemble des usagers. L'expansion des drogues psychostimulantes comme la cocaïne ou les méthamphétamines, pour lesquelles il n'existe pour l'instant pas de réponse médicalisée (comme la méthadone ou la buprénorphine pour les sujets dépendants aux opioïdes) souligne encore plus cette carence et l'importance du développement de compétences spécifiques.

Aspects épidémiologiques au Sud

En Afrique

L'usage de drogues en Afrique est peu exploré, comparé aux autres parties du monde. Parmi les usagers de drogues, un tiers des décès sont directement attribuables à l'usage de drogues, principalement par surdosage (overdose). Les autres causes de décès sont liées aux comorbidités infectieuses, à savoir l'infection par le VIH et/ou le VHC contractée lors de pratiques d'injection à risque [1]. Le cannabis reste la drogue la plus consommée en Afrique, avec un accroissement supérieur à celui observé actuellement dans la population mondiale. Environ 38 200 000 adultes africains (soit 7,7 % de la population adulte) consomment du cannabis, taux supérieur aux 3,8 % de consommateurs âgés de 15 à 64 ans recensés au plan mondial [5].

En Afrique de l'Ouest et du Nord, l'usage non médical de tramadol (appartenant à la classe des opioïdes) demeure une préoccupation majeure [1], de même que l'extension de l'usage de *khat,* substance psychoactive traditionnellement utilisée dans certaines parties de l'Afrique [5]. La prévalence de l'injection de drogues en population générale est globalement inférieure à celles de nombreuses autres régions du monde [2].

Les pays africains ayant estimé la prévalence de l'usage de drogues au niveau national sont en nombre limité. Dans la majorité des cas, les études ont été circonscrites à la capitale avec extrapolation secondaire, limitant l'interprétation des données. Les données sont plus complètes pour l'Asie et des éléments sont donnés à titre comparatif au *tableau 1*.

Tableau 1 Prévalence d'usagers de drogues par injection (UDI) dans différents pays d'Afrique et d'Asie [1]

Région	Pays (Année)	Prévalence (%)	Couverture
Asie de l'Est et du Sud-Est	2016	0,20 (0,14-0,26) (3 200 000 UDI)	Données portant sur 95,1 % des personnes âgées de 15 à 64 ans
Amérique du Nord	2016	0.36 (0.48-0.63) (1 780 000 UDI)	Données portant sur 100 % des personnes âgées de 15 à 64 ans
Europe de l'Est et du Sud-Est	2016	0,82 (0,80-0,85) (1 820 000 UDI)	Données portant sur 100 % des personnes âgées de 15 à 64 ans
Afrique	2016	0,11 (0,06-0,34) (730 000 UDI)	Données portant sur 57,6 % des personnes âgées de 15 à 64 ans
Afrique de l'Est	Kenya (2011)	0,21	Nairobi et province côtière
	Madagascar (2012)	0,12	Antanarivo, Toamasina, Antsiranana
	Île Maurice (2014)	1,30	Nationale
	Rwanda (2011)	0,02	Nationale
	Seychelles (2011)	2,30	Maye, Praslin, Digue
	Tanzanie (2014)	0,12	Nationale
Afrique du Nord	Égypte (2014)	0,37	Nationale
	Lybie (2001)	0,05	
	Maroc (2015)	0,01	Nationale
	Tunisie (2014)	0,13	Tunis, Bizerte
Afrique du Sud	Mozambique (2014)	0,01	
	Lesotho (2014)	0,21	
	Zambie (2015)	0,03	
	Afrique du Sud (2015)	0,21	
Afrique de l'Ouest et du Centre	RDC (2013)	0,12	
	Liberia (2011)	0,02	
	Nigeria (2015)	0,05	
	Sénégal (2016)	0,04	Dakar et extrapolation
	Sierra Leone (2013)	0,04	Nationale
	Togo (2015)	0,06	Nationale

En Asie

Les opiacés prédominent en Asie du Sud-Est, les zones de production étant proches, mais l'élément le plus notable est l'explosion de la consommation de méthamphétamine, drogue psychostimulante puissante, essentiellement fumée mais favorisant les pratiques sexuelles à risque et exposant au VIH [1]. C'est dans cette région que l'accroissement de son usage est le plus notable, avec une multiplication par 4 entre 2009 et 2014, représentant 60 % de la totalité de l'usage de méthamphétamines au niveau mondial [8].

Conséquences de l'usage de drogues

Le fardeau en termes de morbidité et de mortalité de la consommation de drogues est immense. Les risques infectieux constituent une problématique majeure : VIH et hépatites virales, contractés essentiellement à travers les pratiques d'injection, mais aussi infections bactériennes cutanées et septicémies. Les usagers de drogues sont en outre exposés à d'autres pathologies somatiques telles que les affections pulmonaires et maladies cardiovasculaires, les pathologies psychiatriques, les overdoses [9]. En 2016 au niveau mondial, plus de la moitié des UDI vivaient avec le VHC et une personne sur huit vivait avec le VIH, comme évoqué précédemment [1]. Les contaminations sont essentiellement liées au partage du matériel d'injection (aiguille/seringue, mais aussi petit matériel utilisé pour l'injection dans le cas du VHC, dix fois plus contagieux que le VIH). Le VHC peut également être transmis par le partage du matériel de sniff et d'inhalation (pipe utilisée pour l'inhalation de cocaïne basée/crack en particulier, mais aussi pour l'usage de méthamphétamines) [10]. Les pratiques d'injection sont pour l'instant plus limitées en Afrique qu'en Asie du Sud-Est où l'injection reste la règle pour les usagers d'héroïne. Le *tableau 2* résume la prévalence du VIH chez les consommateurs de drogues par pays en Afrique et globalement en Asie.

Les troubles psychiatriques sont également très fréquents, pouvant résulter de l'usage de drogues ou le précéder [11]. Ils favorisent les prises de risque vis-à-vis du VIH et des hépatites virales, associées à un retard à l'accès au dépistage et aux soins, et assombrissent le pronostic en termes de traitement du VIH et des conduites addictives [12]. Parmi les usagers fortement dépendants, notamment injecteurs d'héroïne, la précarisation sociale aggrave l'exposition aux complications somatiques et retarde l'accès aux soins pour le VIH [13].

Les femmes usagères de drogues sont proportionnellement plus exposées que les hommes au risque d'incarcération et à une contamination par le VIH et le VHC. Elles sont également 2 à 5 fois plus souvent victimes de violences, qu'il s'agisse d'abus sexuel, de violences avec leur partenaire ou d'agression et d'exploitation sexuelle [1]. La prison, particulièrement dans les pays criminalisant fortement l'usage de drogues, constitue un environnement à haut risque d'exposition pour le VIH et le VHC. Malgré cela, les interventions de prévention et de soin y sont particulièrement peu développées, restant bien en deçà des recommandations formulées sur le plan international et du principe d'équivalence pour les mesures de prévention et de soins avec le milieu libre [14].

Tableau 2 Prévalence de l'infection par le VIH par région en Afrique et Asie chez les UDI âgés de plus de 15 ans [1]

Région	Pays (Année)	Prévalence (%)	Couverture
Asie de l'Est et du Sud-Est	2016	9,6 (306 000 UDI)	Données portant sur 96,4 % des UDI
Amérique du Nord	2016	4 (71 000 UDI)	Données portant sur 100 % des UDI
Europe de l'Est et du Sud-Est	2016	22,4 (409 000 UDI)	Données portant sur 100 % des UDI
Afrique	2016	11,2 (82 000 CDI)	Données portant sur 75,5 % des UDI
Afrique de l'Est	Éthiopie (2015)	6	Addis Abeba
	Kenya (2011)	18,3	Nairobi
	Madagascar (2016)	8,5	
	Ile Maurice (2013)	44,3	
	Seychelles (2011)	5,8	Maye, Praslin, Digue
	Tanzanie (2014)	36	Nationale
Afrique du Nord	Algérie (2016)	4,3	
	Égypte (2010)	6,8	Le Caire, Alexandrie
	Lybie (2010)	87,1	Tripoli
	Maroc (2013)	8	
	Tunisie (2014)	3,9	Tunis, Bizerte
Afrique du Sud	Mozambique (2014)	36,8	Maputo, Nampula
	Afrique du Sud (2013)	14	Gauteng, Kwazulu, Natal, Le Cap Ouest
Afrique de l'Ouest et du centre	Bénin (2015)	4,7	
	Cap Vert (2011)	20	
	Côte d'Ivoire (2014)	5,2	Abidjan
	RDC (2014)	5,9	
	Ghana (2003)	0,69	
	Liberia (2013)	3,9	
	Mali (2015)	5,1	Bamako
	Nigeria (2014)	3,4	Cross River, Enugu, FCT, Kaduna, Kano, Lagos, Oyo, River
	Sénégal (2011)	9,4	Dakar
	Sierra Leone (2015)	8,5	Freetown, Bo, Makeni, Kenema

UDI : usager de drogues injectables.

Prévention et prise en charge des addictions aux drogues au Sud

Dans une perspective bio-psycho-sociale, la prise en charge des addictions repose sur une approche multidisciplinaire prenant en compte de manière individualisée les besoins des usagers et pouvant associer à des degrés divers travailleurs sociaux, médecins somaticiens/psychiatres et psychologues. La prévention du VIH chez les usagers de drogues, en particulier injecteurs, comprend *a minima* la combinaison de traitements agonistes des récepteurs opioïdes (TAO) pour les sujets dépendants aux opiacés, communément appelés traitements de substitution (méthadone et buprénorphine principalement), avec les programmes d'échange de seringues (PES), un accès aisé aux ARV et un dépistage répété avec information/conseil aux usagers [15]. La mise en œuvre de ces mesures est cependant extrêmement hétérogène. Au plan mondial, parmi les personnes faisant usage de drogues, seulement 1 sur 6 a bénéficié d'un traitement en 2016 ; seuls 79 pays ont mis en place simultanément PES et TAO, mais un niveau élevé de couverture pour les deux interventions n'était disponible que dans quatre pays… Les informations portant sur l'accès aux traitements antirétroviraux ainsi que dépistage et conseil pour le VIH sont plus limitées : « *Seuls 34 pays ont pu confirmer qu'ils avaient des programmes de dépistage du VIH pour les usagers de drogues injectables, et 17 pays ont confirmé qu'ils n'en avaient pas. On ne disposait d'aucune information sur la disponibilité de traitements antirétroviraux dans 162 pays* [1]. » Le niveau de couverture par TAO s'étend de 1 bénéficiaire ou moins pour 100 UDI en Asie centrale, Amérique latine et Afrique subsaharienne à environ 61 bénéficiaires pour 100 UDI en Europe de l'Ouest [15]. Les conditions de délivrance des TAO jouent également un rôle important : leur gratuité ou leur très faible coût et la possibilité après stabilisation de bénéficier de conditions de délivrance aménagées et adaptées à une réinsertion (délivrance pour plusieurs jours) sont indispensables. L'efficacité des PES est conditionnée par l'accessibilité et le niveau de couverture. Abdul-Quader *et al.* [16] évaluent que les bénéfices en termes de santé publique apparaissent pour une « couverture » d'au moins 50 % de la communauté des UDI à raison d'au moins 10 seringues par an pour chaque usager. L'utilisation de seringues à faible espace mort (limitant l'espace de stockage de fluides biologiques en cas de réutilisation de la seringue) pourrait optimiser la prévention de contaminations par le VIH chez les usagers actifs [17]. Dans les régions où l'usage de drogues est fortement criminalisé, l'accès au PES peut être fragilisé, de même que l'accès aux autres mesures de réduction des risques [3]. Dans les pays concernés par un usage fréquent de l'injection de drogues, l'intégration des services (accès simultané à la méthadone, aux antirétroviraux et aux mesures de réduction des risques dans une même structure) peut être facilitante.

Ces stratégies doivent cependant pouvoir prendre en compte les besoins spécifiques de certaines populations cibles (travailleuses du sexe, hommes qui ont des relations sexuelles avec des hommes (HSH), migrants…) et la « perméabilité » des populations clés entre elles et avec la population générale. L'usage de psychostimulants en contexte sexuel, plus fréquent chez les HSH, est par exemple associé à des prises de risques sexuels élevées et nécessite d'adapter les interventions (prophylaxie préexposition, promotion de l'usage de préservatifs…). Les partenaires sexuels d'UDI sont également exposés au risque de contamination et doivent aussi avoir accès aux mesures de prévention.

La prévention du VHC est plus complexe, sa contagiosité étant largement supérieure à celle du VIH et le virus pouvant survivre plusieurs heures en dehors de l'organisme. Elle suppose, encore plus que pour le VIH, la combinaison des interventions précédemment décrites avec un niveau élevé de couverture et la prise en compte de la contagiosité de tout le matériel associé à l'usage de drogue, qu'il y ait injection (coton, tampons, solution, cuillère…) ou non (paille pour le sniff, pipe pour le crack et les méthamphétamines). Le traitement de l'hépatite C comme stratégie de prévention (*Treatment as Prevention*, TasP) associé aux autres mesures décrites, est la stratégie permettant dans les modélisations d'infléchir plus rapidement l'épidémie de VHC en épuisant à terme le réservoir viral [18]. Mais cette stratégie n'est adoptée que dans un nombre limité de pays dans le monde en raison du coût des antiviraux directs.

Dans les pays du Sud, après des décennies de politique anti-drogue basée sur l'incarcération des usagers et leur rééducation, les stratégies évoluent progressivement avec la reconnaissance du statut de « malade » aux usagers et l'incitation des instances internationales à développer des dispositifs adaptés. En Afrique du Nord, le Maroc est l'un des rares pays qui dispose actuellement de 12 centres de prise en charge pour l'addiction. En Afrique de l'Ouest, le Sénégal est le seul pays doté d'un centre de prise en charge des addictions depuis 2015. Au Vietnam, avec la mise en œuvre du « plan de rénovation » de la politique vis-à-vis de l'usage de drogues en 2013, les centres « 06 » de soins obligés pour les usagers de drogues ferment progressivement et les cliniques méthadone, dont la première a été ouverte en 2008, se sont multipliées. D'après le Ministère de la santé du Vietnam, plus de 51 000 usagers étaient traités par méthadone en mars 2017. Un programme soutenu par l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, en France) et le *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) américain, a été développé dans la ville de Haiphong afin de montrer l'impact d'une intervention combinée [19]. Cette intervention comporte le dépistage de masse répété, l'accompagnement vers les soins pour le VIH et vers les cliniques « méthadone », la facilitation de l'accès aux outils de réduction des risques ainsi que la prise en charge des comorbidités psychiatriques, avec un soutien communautaire central par les pairs usagers. Une étude de faisabilité préliminaire au développement de l'intervention, réalisée en 2014 auprès d'UDI de cette même ville de Haiphong, avait déjà pu montrer l'impact positif des stratégies de prévention du VIH mises en place au niveau national, avec une baisse importante de sa prévalence dans cette population et une incidence estimée faible [20].

La prison ne doit pas être oubliée, concentrant une population à risque (prévalences élevées du VIH et du VHC, de l'usage de drogues et des troubles psychiatriques) et identifiée comme un lieu à haut risque de contamination [12]. *A minima*, la proposition systématique d'un dépistage, répété à la demande, suivi d'un accès rapide aux soins en cas de nécessité, et la possibilité pour tous les usagers dépendants aux opiacés de bénéficier de l'initiation ou de la continuité de leur traitement par TAO ainsi que la mise à disposition de préservatifs en détention, devraient être rendus possibles. L'ONUDC et l'Organisation mondiale de la santé ont formulé 15 mesures clés pour la prévention du VIH et des hépatites virales en prison [21]. Il est cependant probable que l'une des plus puissantes mesure de réduction des risques chez les usagers de drogues illicites soit finalement la fin de la criminalisation de l'usage, responsable d'une grande partie des difficultés qu'ils rencontrent pour se protéger des risques infectieux, accéder aux soins et se réinsérer quand ils sont prêts à le faire [3].

Un facteur limitant est l'absence fréquente de professionnels formés à l'évaluation et à la prise en charge des conduites addictives ainsi qu'à la réduction des risques. La limitation des ressources sanitaires et l'absence d'enseignement spécifique sont fréquentes et suggèrent la nécessité de l'implication de la société civile et des pairs dans le déploiement des dispositifs de prévention pour les usagers de drogues.

Conclusion

Dans les pays du Sud, les interventions à destination des personnes usagères de drogues restent limitées, conditionnées par les moyens disponibles, le nombre extrêmement restreint de personnels formés en addictologie et des politiques très répressives vis-à-vis de l'usage de drogues (comme dans de nombreux pays au Nord). Dépistage répété et conseil, lutte contre la stigmatisation, accès aux antirétroviraux et antiviraux directs (TasP) pour le VIH et le VHC, accès aux TAO et au matériel stérile d'usage de drogues, sont les éléments centraux de la prévention des complications infectieuses. Ces interventions doivent cependant être déployées à des niveaux suffisants. Le développement des compétences est indispensable ainsi que l'implication de la société civile, avec la mise en œuvre d'actions au niveau communautaire.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNODC. World Drug Report 2018. United Nations publication; 2018. [Internet] https://www.unodc.org/wdr2018/

[2] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, *et al.* Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192-e207.

[3] Global commission on drug policy. The War on Drugs and HIV/AIDS. How the Criminalization of Drug Use Fuels the Global Pandemic. 2012. [Internet] https://www.opensocietyfoundations.org/publications/war-drugs-and-hivaids-how-criminalization-drug-use-fuels-global-pandemic

[4] Harm reduction international. The Global State of Harm Reduction 2012: towards an integrated response. London: Harm Reduction International; 2012. [Internet] https://www.hri.global/global-state-of-harm-reduction-2012

[5] Union Africaine. Plan d'action de l'UA sur la lutte contre la drogue (2013-2017). Addis Ababa, Ethiopia: Union Africaine; 2012.

[6] Lepretre A, Ba I, Lacombe K, *et al.* Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: The ANRS 12243 UDSEN study. *J Int AIDS Soc* 2015;18:19888.

[7] Ba I, Lepretre A, Maynart M. Ouverture du CEPIAD à Dakar, premier centre méthadone en Afrique de l'Ouest. SWAPS. 2015;78.

[8] UNODC. World Drug Report 2016. United Nation Publication; 2016. [Internet] https://www.unodc.org/wdr2016/

[9] UNODC/OMS. UNODC-OMS : programme commun de traitement et de prise en charge des toxicomanes. 2010.

[10] Inserm. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Paris: Inserm; 2010.

[11] Hasin DS, Grant BF. The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) waves 1 and 2: Review and summary of findings. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1609-40.

[12] Altice FL, Azbel L, Stone J, *et al.* The perfect storm: Incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet* 2016;388:1228-48.

[13] Milloy MJ, Marshall BD, Kerr T, *al.* Social and structural factors associated with HIV disease progression among illicit drug users: A systematic review. *AIDS* 2012;26:1049-63.

[14] Kamarulzaman A, Verster A, Altice FL. Prisons: Ignore them at our peril. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14:415-22.

[15] Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, *et al.* HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: A systematic review of global, regional, and national coverage. Lancet 2010;375:1014-28.

[16] Abdul-Quader AS, Feelemyer J, Modi S, *et al.* Effectiveness of structural-level needle/syringe programs to reduce HCV and HIV infection among people who inject drugs: A systematic review. *AIDS Behav* 2013;17:2878-92.

[17] Zule WA, Cross HE, Stover J, *et al.* Are major reductions in new HIV infections possible with people who inject drugs? The case for low dead-space syringes in highly affected countries. *Int J Drug Policy* 2013;24:1-7.

[18] Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, *et al.* Dynamic modelling of hepatitis C virus transmission among people who inject drugs: A methodological review. *J Viral Hepat* 2015;22:213-29.

[19] Michel L, Des Jarlais DC, Duong Thi H, *et al.* Intravenous heroin use in Haiphong, Vietnam: Need for comprehensive care including methamphetamine use-related interventions. *Drug Alcohol Depend* 2017;179:198-204.

[20] Des Jarlais DC, Thi Huong D, Thi Hai Oanh K, *et al.* Prospects for ending the HIV epidemic among persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam. *Int J Drug Policy* 2016;32:50-6.

[21] UNODC, ILO, UNDP, WHO, UNAIDS HIV prevention, treatment and care in prisons and other closed settings: A comprehensive package of interventions. Vienna, Austria: UNODC; 2013. 12 p. [Internet] https://www.unodc.org/documents/hiv-aids/HIV_comprehensive_package_prison_2013_eBook.pdf

Prise en charge des addictions au Nord

Jean-Michel Delile

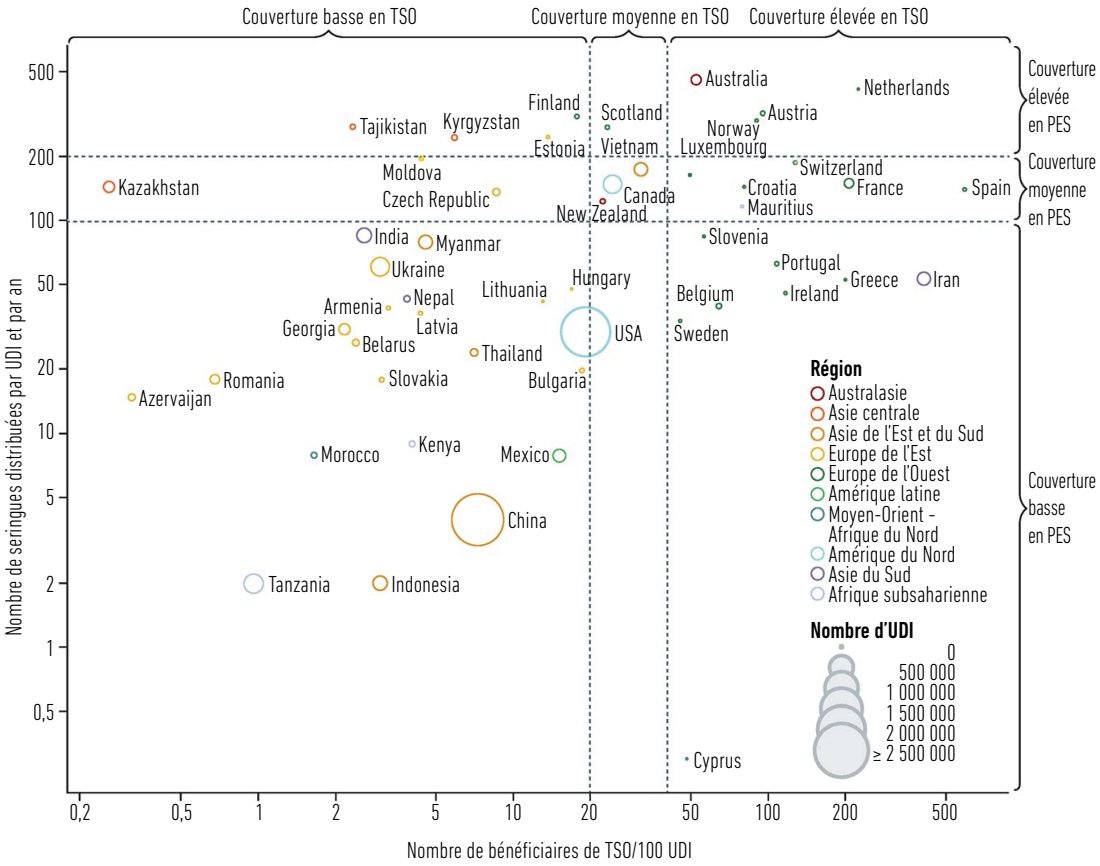
Au cours des années 1980, les usages de drogues par injection (UDI) ont représenté un mode de contamination majeur par le VIH dans les pays du Nord, compte tenu du partage de matériels d'injection. C'est ainsi que des taux d'incidence du VIH supérieurs à 10/100 personnes-annnées ont été enregistrés aux débuts de l'épidémie à New York, à Vancouver, en Estonie ou en Russie [1], conduisant rapidement à une situation catastrophique. La prise de conscience de cette situation a conduit les autorités de différents pays à développer des actions de réduction des risques et des dommages (RdRD), incluant des programmes d'échange de seringues (PES) et des traitements de substitution aux opiacés (TSO). Ces mesures, combinées à l'accès à des traitements antirétroviraux de plus en plus efficaces, ont permis de réduire massivement l'incidence du VIH dans cette population et l'on a pu penser que cette situation était en voie d'être contrôlée.

Évolutions épidémiologiques

En France, l'UDI qui constituait le principal mode de contamination par le VIH dans plusieurs régions du pays au cours des années 1980-90, ne représente plus aujourd'hui qu'entre 1 et 2 % des nouvelles contaminations. De même, au niveau européen, 1 027 nouveaux cas de VIH diagnostiqués imputables aux UDI ont été notifiés dans l'Union européenne en 2016 (plus de 2 000 en 2007), ce qui représentait 5 % de tous les diagnostics de VIH. Le nombre de nouveaux cas de VIH chez les usagers a diminué de 51 % entre 2007 et 2016 dans l'ensemble de l'UE (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, 2018 : http://www.emcdda.europa.eu/about-FR).
Ces résultats remarquables, expression des progrès immenses obtenus en matière de prévention, de traitement et de RdRD, sont cependant très inégalement répartis dans le monde [2]. Ainsi, l'incidence du VIH reste particulièrement élevée dans les pays du Nord où l'usage de drogues reste fortement criminalisé (Fédération de Russie par exemple) ou stigmatisé (populations Roms dans les Balkans) avec un développement très insuffisant des actions de RdRD (PES et TSO) (*figure 1*). L'UDI reste un mode de transmission majeur tout particulièrement en Europe de l'Est (Pays Baltes, Bulgarie et Roumanie). En Lituanie, 47 % des nouveaux cas de VIH diagnostiqués ont pu ainsi être imputés aux UDI. Aux États-Unis, l'usage de drogues n'était plus à l'origine que de 8 % des nouveaux cas de VIH en 2010 contre 23 % dans la période 1994-2000. Cependant, rien n'étant jamais acquis de façon durable en matière de prévention, pour la première fois en 2015 le nombre de nouveaux cas d'infection par le VIH attribué à l'UDI a augmenté aux États-Unis après deux décennies de recul continu [3]. Ce phénomène est lié à la « crise des opioïdes » qui frappe ce pays depuis une décennie et où l'épidémie iatrogène d'abus de médicaments antalgiques opioïdes, due à l'inflation incontrôlée de leur prescription, a conduit à une augmentation massive des mésusages d'opioïdes (surdosages, administration par voie injectable), concernant ces médicaments dans un premier temps puis héroïne ou opioïdes de synthèse comme le fentanyl [4]. L'impact catastrophique

en termes de mortalité par overdoses se complique d'une résurgence du VIH, tout particulièrement dans les populations blanches et défavorisées de Comtés ruraux ou péri-urbains : 220 Comtés sont ainsi identifiés comme à très haut risque d'arrivée explosive du VIH [5]. Ces phénomènes peuvent en effet être particulièrement brutaux, l'exemple du Scott County dans l'Indiana étant volontiers cité [1] : le 1er cas de contamination VIH chez un injecteur y a été identifié le 25/02/2015, 76 cas étaient notifiés dès le 26/03 et 163 le 29/05/2015. Ce caractère explosif était lié à la fréquence des injections (4 à 15 injections/jour d'hydromorphone orale), aux pratiques d'injection en groupe (2 à 6 personnes) et au contexte local : l'échange de seringues était illégal dans cet État et les TSO n'étaient pas disponibles dans ce Comté.

Figure 1 **Couverture des besoins des usagers de drogues par injection (UDI) en programmes d'échanges de seringues (PES) et en traitements de substitution aux opiacés (TSO) selon les pays**



Source : [2].

D'autre part, la moitié des nouveaux cas de VIH liés aux injections de drogues en 2016 ont été diagnostiqués tardivement, ce qui constitue un sujet de préoccupation supplémentaire. C'est même le cas de 2 nouvelles infections sur 3 en Grèce et en Roumanie. De telles crises locales, très intenses, ont pu aussi être observées ailleurs [1], comme à Athènes en 2011 (256 nouveaux cas d'infection VIH contre 20/an en moyenne les dix années précédentes) lors d'une vague d'injections de cocaïne, à Dublin en 2015 (38 cas contre 2/an auparavant) lors de l'apparition des injections de méthamphétamine et d'A-PVP (une cathinone) ou encore à Tel Aviv en 2013 (40 cas contre 0 en 2011) suite à l'arrivée d'une cathinone. Par rapport à celle d'opiacés, la consommation de stimulants

comme la cocaïne, les amphétamines ou les cathinones s'accompagne souvent d'une augmentation du nombre et de la fréquence des injections, et elle peut également provoquer des comportements désinhibés avec augmentation des prises de risque associées également au plan sexuel (pratiques du chemsex et du slam).
Même en France où la situation semblait sous contrôle, d'autres indicateurs préoccupants doivent inciter à la vigilance [6] : l'incidence du VIH chez les usagers de drogues (86/100 000 personnes-années) est près de 20 fois supérieure à celle estimée chez les hétérosexuels de nationalité française, et le double de celle estimée chez les hétérosexuels de nationalité étrangère. Les usagers de drogues sont encore aujourd'hui plus souvent dépistés à un stade tardif de la maladie : 38 % d'entre eux sont dépistés à un stade tardif contre 17 % des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Les pratiques à risques (partage de seringues et de matériel) restent élevées (26 % des UDI disent avoir partagé leurs seringues au moins une fois dans le mois écoulé) [6] notamment dans certains sous-groupes d'usagers (jeunes, chemsex/slam en milieu HSH, immigrés d'Europe de l'Est…). Aux États-Unis également, les *Centers for Disease Control* relèvent qu'en 2016 les jeunes UDI (< 30 ans) partageaient plus souvent leurs seringues que les plus âgés. Par ailleurs, si les UDI se limitaient habituellement aux opioïdes et même si leur consommation reste dominante, les stimulants (cocaïne, amphétamines, cathinones…) sont de plus en plus souvent utilisés par injection, notamment dans certains contextes (précarité, chemsex/slam…), avec souvent une grande fréquence d'injections et donc des risques accrus.

Développement des actions de réduction des risques et des dommages (RdRD)

Les interventions de RdRD se sont développées en Europe au cours des années 1980 en réponse à l'épidémie de sida chez les UDI. Le lien manifeste entre l'épidémie de sida chez les UDI et les restrictions d'accès aux seringues (mises en place pour prévenir le passage des jeunes à l'injection) permit de prendre conscience que ces mesures, qui se voulaient préventives de la toxicomanie, se révélaient être particulièrement délétères. Il convenait donc de changer radicalement de politique en libéralisant l'accès aux seringues (en 1987 en France) et aussi en remettant en cause une offre de soins visant uniquement l'abstinence, ce qui avait contribué à la diffusion du VIH chez les UDI en les éloignant du soin, du fait d'une offre inadaptée à leurs attentes.
Cette politique visant à réduire les facteurs associés à une transmission rapide du VIH chez les UDI s'est développée selon trois axes complémentaires : information/éducation des usagers sur les risques liés au VIH, notamment par auto-support, accès au matériel stérile d'injection (PES), vente libre en pharmacie) et accès aux traitements des addictions, en particulier aux TSO pour réduire la fréquence des injections. Ce sont ces interventions, en lien avec la diffusion des traitements antirétroviraux [7], qui ont permis d'obtenir une réduction drastique de l'incidence du VIH chez les UDI dans la plupart des pays du Nord.

La RdRD comme intervention intégrée

L'usage de drogues est associé à des risques et dommages sur la santé à la fois multiples et changeants, ce qui requiert des réponses sans cesse plus diversifiées et

complexes et des interventions combinées [8,9]. Les programmes de RdRD doivent être globaux et flexibles s'ils veulent obtenir des résultats significatifs en santé publique. Ils doivent dépasser de simples interventions spécifiques, telles que des PES ou des TSO délivrées de manière isolée, pour aller vers un ensemble d'interventions combinées et incluses dans un ensemble global d'interventions sanitaires et sociales qu'ils viennent enrichir dans une dynamique réellement intégrative [10].
Les PES [11], les TSO [9] et les traitements antirétroviraux [7] peuvent chacun réduire la transmission du VIH chez les UDI. Mais le plus efficace est encore leur combinaison. Un *package* RdRD peut combiner des TSO, un PES, des espaces ou des salles de consommation à moindres risques (SCMR), un soutien psychosocial et des interventions par des pairs, aussi bien que du *lobbying* pour des changements politiques. Comme pour le VHC, l'étude de Van Den Berg *et coll.* à Rotterdam a mis en évidence l'intérêt des programmes combinés PES et TSO (efficacité supérieure aux interventions isolées PES ou TSO) [12]. De même, la participation à un programme TSO améliore l'adhésion à des soins et traitements du VIH chez les UDI [13]. Or, l'amélioration de l'accès aux traitements antirétroviraux a un effet préventif sur l'infection par le VIH [8,14]. Là-encore, tout démontre que, loin de s'opposer, RdRD, soins et prévention se mutualisent.

Élargir le champ de la RdRD

D'autres interventions peuvent permettre de réduire les risques et dommages liés au VIH, en agissant sur la vulnérabilité des personnes, sur le risque de contamination ou la transmission, en dépistant et en traitant les personnes infectées, en atténuant l'impact du VIH et du VHC sur les communautés.

Prise en compte des vulnérabilités

Les interventions peuvent tout d'abord se centrer sur les individus et les populations vulnérables qui sont exposés à des situations ou contextes à risque (adversité sociale, fragilité psychosociale, stress post-traumatique, incarcération, travail du sexe, personnes sans abri, groupes discriminés…). Le but de telles interventions est de réduire leur vulnérabilité en abordant les problèmes de stigmatisation, de discrimination, de marginalisation, d'inégalités de genre et de criminalisation dans une logique de promotion de la santé. Cela impose que les lieux de soins et/ou de RdRD des UDI disposent de services psychosociaux accessibles et adaptés.

Accessibilité et diversification des matériels de RdRD et des TSO

Certains UDI sont plus vulnérables que d'autres, tels que les femmes, les prisonniers, les personnes résidant en zone rurale, les migrants, les personnes en grande précarité ou présentant des troubles psychiatriques, parce que ces situations gênent leur accès à des pratiques plus sûres et à des services de prévention et de soins. Cela doit amener à développer des programmes spécifiques permettant un bon accès aux PES et TSO. Les SCMR peuvent également réduire les risques liés à l'usage de drogues par voie injectable, mais aussi par sniff ou par inhalation, en milieu urbain et pour les populations les plus précaires et les plus éloignées du soin [9].

Réduction de la transmission et PrEP

Quand les individus sont directement exposés au VIH, le risque de transmission doit être réduit en proposant une prophylaxie antirétrovirale post-exposition (PEP) ou pré-exposition (PrEP). C'est ainsi que la PrEP VIH a été autorisée en France dans le contexte de pratiques sexuelles à risque, mais aussi d'injections avec le slam (cf. *chapitre « PrEP »*).

Après la contamination : dépistage, traitement et prévention positive

À côté des interventions de « prévention positive », ce sont fondamentalement le traitement et les soins qui peuvent réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH/VHC, protéger la qualité de vie et prévenir ou faire face aux co-infections et aux comorbidités [15]. Le traitement comme prévention ! (cf. *chapitre « TasP »*). Mais pour pouvoir traiter, il faut d'abord dépister : c'est tout l'enjeu de la généralisation du dépistage, notamment grâce aux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). Ils permettent en effet de proposer un dépistage du VIH (ainsi que du VHC ou du VHB) directement sur des lieux de consommation ou en contexte communautaire. La promotion d'actions de dépistage et de *counselling* réalisées à l'initiative du soignant dans le cadre de services de RdRD et l'usage de tests rapides tels que les TROD sont donc particulièrement pertinents [16]. L'OMS, l'UNODC et ONUSIDA ont donc défini un large *package* d'interventions pour la RdRD VIH, incluant des interventions de prévention, de traitement et de soins des UDI, en ajoutant cinq interventions supplémentaires, dont le dépistage, pour en arriver à 9 interventions prioritaires [16] : PES, TSO, communication sur le changement de comportement, traitement et soin du VIH et des hépatites virales, conseil et dépistage du VIH et du VHC, distributions de préservatifs, prévention et traitement des infections sexuellement transmissibles et de la tuberculose.

RdRD et santé publique

En terme de santé publique, compte tenu des contraintes de ressources et de concurrence entre les priorités, il est nécessaire de définir les *packages* prioritaires d'interventions. Les actions de RdRD doivent bien s'inscrire dans des objectifs de santé publique : accès universel, égalité de santé et de protection sociale. Certainement, la priorité doit être donnée aux interventions dont le haut niveau d'impact a été déjà établi, telles que les PES, les TSO ou la généralisation des dépistages et des traitements anti-infectieux. Mais il faut essentiellement soutenir les modèles les plus efficaces et efficients de RdRD et donc les modèles intégratifs. Les lieux d'intervention ne doivent pas se limiter aux services dédiés à la RdRD mais s'étendre à l'ensemble des services de santé dans une dynamique globale de santé.

Place essentielle des usagers dans ces modalités d'action

Les usagers de drogues, et tout particulièrement les injecteurs, ont joué un rôle central dans le développement des initiatives de RdRD, qui sont un des fers de lance de la tendance générale en santé publique à l'implication croissante des usagers dans le fonctionnement des services de soins et dans l'élaboration des politiques de santé qui les concernent. Trop souvent en effet, l'offre institutionnelle de soins n'arrive pas à atteindre les bénéficiaires qui en auraient le plus besoin, et c'était tout particulièrement

vrai avec des populations stigmatisées ou criminalisées comme les UDI. Dans ce contexte, l'implication de pairs a été d'emblée un moteur absolument indispensable. : travailleurs-pairs, pairs-aidants, militants, activistes, etc. Les grands axes d'intervention de ces pairs ont été initialement l'échange de seringues, l'éducation à la RdRD, le soutien par les pairs (auto-support) et les initiatives communautaires (recherche, interface avec les institutions, lobbying, plaidoyers...). Les pratiques actuelles les intègrent de plus en plus dans les processus fonctionnels et décisionnels des équipes de prévention et de soins.

Conclusions

Les pays du Nord ont été les premiers à être touchés, de manière catastrophique, par l'épidémie de VIH chez les usagers de drogues. De ce fait sans doute, ils ont été également les premiers à élaborer avec les usagers des réponses particulièrement efficaces dans le cadre des politiques de réduction des risques. Ces interventions combinées (information, PES, TSO), articulées avec un accès généralisé aux traitements antirétroviraux, une prise en compte globale des vulnérabilités psychosociales et une lutte contre la stigmatisation et les discriminations, ont permis d'obtenir une réduction radicale de l'incidence des nouveaux cas de VIH dans cette population. Il n'en demeure pas moins que le problème reste entier dans certaines régions du Nord, notamment à cause des réticences de certains pays à s'engager résolument dans des politiques de RdRD. Cela doit inciter à amplifier encore les plaidoyers contre la stigmatisation et la criminalisation des usagers, qui sont autant d'obstacles en santé publique. Mais même dans des pays où la situation semble mieux contrôlée, le VIH a un tel potentiel de diffusion chez les UDI (du fait même des injections) qu'il peut aussi brutalement refaire surface dans des foyers localisés particulièrement actifs, y compris des populations spécifiques comme les pratiquants de chemsex/slam. La vigilance doit donc rester de mise (avec des dispositifs de détection, de prévention et de traitement rapides) et les politiques de RdRD sans cesse développées et adaptées.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Des Jarlais DC, Kerr T, Carrieri P, *et al.* HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks. *AIDS* 2016;30:815-26.

[2] Larney S, Peacock A, Leung J, *et al*. Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1208-e1220.

[3] Fauci AS, Redfield RR, Sigounas G, *et al*. Ending the HIV epidemic: A plan for the United States. *JAMA* 2019;321:844-5.

[4] Delile JM, Couteron JP. Douleur, opioïdes et addiction : retour vers le futur ? *Alcoologie Addictologie* 2019;41:133-44.

[5] Van Handel MM, Rose CE, Hallisey EJ, *et al.* County-level vulnerability assessment for rapid dissemination of HIV or HCV infections among persons who inject drugs, United States. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:323-31.

[6] Cazein F, Pillonel J, Barin F, *et al.* HIV infection among persons who inject drugs: ending old epidemics and addressing new outbreaks. *AIDS* 2016;30:1857-8.

[7] Wood E, Milloy MJ, Montaner JS. HIV treatment as prevention among injection drug users. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:151-6.

[8] Ball AL. HIV, injecting drug use and harm reduction: A public health response. *Addiction* 2007;102:684-90.

[9] Rhodes T, Hedrich D. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. EMCDDA Monograhs, Lisbon: EMCDDA, 2010. [Internet] http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction_en

[10] Delile JM. En quoi les pratiques de RdRD peuvent-elles s'intégrer dans les stratégies de prévention et de soins et les améliorer ? *Alcoologie Addictologie* 2017;39:246-65.

[11] Fernandes RM, Cary M, Duarte G, *et al.* Effectiveness of needle and syringe programmes in people who inject drugs – An overview of systematic reviews. *BMC Public Health* 2017;17:309.

[12] Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, *et al*. Amsterdam Cohort. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: Evidence from theAmsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction* 2007;102:1454-62.

[13] Malta M, Strathdee SA, Magnanini MM, *et al.* Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: A systematic review. *Addiction* 2008;103:1242-57.

[14] Montaner JS, Hogg R, Wood E, *et al.* The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006;368:531-6.

[15] Ball AL. Universal access to HIV/AIDS treatment for injecting drug users: Keeping the promise. *Int J Drug Policy* 2007;18:241-5.

[16] WHO-UNODC-UNAIDS technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users -2012 revision. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/

Vaccin préventif

Jean-Daniel Lelièvre

La mise au point d'un vaccin prophylactique reste une des priorités de recherche dans le domaine du VIH, même si cela a été, depuis la découverte du virus, l'objet de très nombreuses discussions et controverses. Comme toute recherche visant à mettre au point un nouveau médicament, la recherche vaccinale se déroule en plusieurs phases : études chez l'animal, études de phase I visant à analyser la tolérance du vaccin incluant 20 à 80 sujets, études de phase II, dites d'immunogénicité, explorant la réponse immunitaire au vaccin, nécessitant environ une centaine de volontaires, études de phase III dites d'efficacité, pouvant impliquer le recrutement de 1 000 à 10 000 volontaires, et enfin études de phase IV post mise sur le marché, dans lesquelles sont incluses entre 10 000 et 100 000 personnes. Depuis 1988, 286 essais vaccinaux anti-VIH ont été menés de par le monde. Parmi ceux-ci, ce sont bien évidemment les essais de phase IIb et III qui ont été l'objet de plus de controverses. Ce nombre est à mettre en perspective avec celui des essais cliniques interventionnels effectués dans le domaine du VIH, au nombre de 6 881 (consultable sur le site clinicaltrials.gov). La recherche pour un vaccin représente par ailleurs moins de 2 % de l'investissement global mondial dans le domaine du VIH, prise en charge des patients incluse [1].

Malgré le développement de nombreux candidats vaccins au cours des dernières décennies, aucune stratégie de vaccination prophylactique contre le VIH n'est actuellement disponible [2]. Cinq essais de phase IIB/III, faisant appel à différents types de candidats vaccins, ont été menés (*tableau 1*) : seul l'essai RV-144 a mis en évidence un effet protecteur, qui peut paraître modeste (31 %) mais qui est associé à des corrélats immunologiques. Les résultats de cet essai, ainsi que la mise en évidence d'anticorps neutralisants à large spectre chez des sujets infectés, offrent les deux principales pistes actuelles de développement d'un vaccin préventif anti-VIH.

Les pierres d'achoppement du vaccin contre le VIH : diversité antigénique et protection naturelle

Le but principal des vaccins est d'induire une protection contre une pathologie infectieuse. Pour beaucoup d'entre eux, celle-ci passe par l'induction d'anticorps neutralisants qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement, par exemple dans le cas de la vaccination contre le virus de l'hépatite B. Cependant, dans le cas de l'infection par le VIH, trois caractéristiques du virus rendent difficiles le contrôle de l'infection par le système immunitaire : (1) comme tout virus à ARN (c'est le cas également pour le virus de la grippe), le virus mute chaque fois qu'il se réplique ; (2) le VIH a une très grande capacité réplicative ; (3) le VIH infecte les lymphocytes T CD4, cellules clés de la réponse immunitaire. La réponse immunitaire spécifique est décalée par rapport au début de l'infection et, lorsqu'elle survient, le virus s'est déjà répliqué de manière importante, a énormément muté, conduisant à la présence dans l'organisme de nombreux variants, et a commencé à détruire le système immunitaire.

La réponse immunitaire spécifique qui se met en place est ainsi toujours en retard par rapport à la réplication du virus et ne permet de la contrôler qu'imparfaitement. Si le développement de vaccins anti-VIH est freiné par le fait que les corrélats de protection contre l'infection par le VIH ne sont pas connus, il existe un large consensus dans la communauté scientifique sur le fait qu'un vaccin efficace pour prévenir la transmission du VIH doit être capable d'induire des réponses humorales et cellulaires. Chez l'homme et dans les modèles primates non humains (PNH), les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'infection, constatation corroborée notamment par les liens étroits entre certains allèles HLA de classe I et le contrôle viral et l'importance de cette réponse chez les patients dits « élite contrôleurs ». Le but d'un vaccin étant d'apporter une protection globale contre toutes les souches du VIH, l'approche

Glossaire

- **Anticorps anti-VIH neutralisant :** un anticorps est une protéine sécrétée par les lymphocytes B reconnaissant de manière spécifique un pathogène (ici le VIH) et capable de bloquer l'infection des cellules-cibles, ici les lymphocytes T CD4 (cf. *neutralisation*).
- **Anticorps anti-VIH non neutralisant :** anticorps qui reconnaît aussi le virus de manière spécifique mais qui n'est pas capable de bloquer l'infection. Il peut cependant avoir d'autres propriétés fonctionnelles permettant d'impacter l'infection (fixation du complément, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)…).
- **Anticorps anti-VIH neutralisant large spectre (bNAB) :** anticorps susceptible d'avoir une activité neutralisante contre un large panel de virus VIH (cf. *neutralisation*). Ces anticorps ont des particularités biologiques qui les distinguent des anticorps neutralisants contre d'autres virus.
- **Épitopes :** un épitope est une partie d'un antigène susceptible d'être reconnue par un récepteur spécifique des lymphocytes T (TCR) ou B (BCR et anticorps), pour déterminer si elle appartient au domaine du soi ou au domaine du non-soi.
- **Modèle PNH (primates non humains) :** modèle animal d'infection de singe asiatique (macaques essentiellement) par le VIS (virus de l'immunodéficience simienne), permettant de reproduire l'infection naturelle observable chez l'Homme.
- **Neutralisation :** l'analyse en grappes des profils de sensibilité des différents virus VIH a permis de définir quatre sous-groupes de virus : ceux qui présentent une sensibilité très élevée (niveau 1A), supérieure à la moyenne (niveau 1B), modérée (niveau 2) ou faible (niveau 3) à la neutralisation par des anticorps. Les bNAb sont susceptibles de neutraliser des virus de niveau 2 ou 3.
- **Patient élite contrôleur :** patient séropositif infecté par le VIH, mais qui ne développe pas de maladie et dont le système immunitaire parvient spontanément et durablement à contrôler la réplication virale, maintenant le virus à un niveau indétectable ou presque dans le sang.
- **Réactivité croisée :** possibilité pour un lymphocyte T ou un anticorps de reconnaître un épitope différent de celui qui l'a initialement sélectionné.
- **Réponse humorale anti-VIH :** réponse immunitaire médiée par les lymphocytes B, conduisant à la production d'anticorps visant principalement à bloquer l'infection de cellules cibles (lymphocytes T CD4+) par le VIH.
- **Réponse cellulaire anti-VIH :** réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T, visant principalement à détruire les lymphocytes T CD4 infectés par le VIH.
- **Vecteur viral vaccinal :** plateforme vaccinale représentée par un virus non pathogène utilisé en tant que vecteur permettant l'intégration de fragments génomiques hétérologues (séquences codantes pour des protéines du VIH) conduisant à l'expression des protéines à l'intérieur des cellules dendritiques.
- **Vecteur adénoviral :** vecteur viral dérivé des adénovirus (virus du rhume).

vaccinale doit tenir compte de la grande diversité et trouver le moyen de la contourner. Si beaucoup d'individus développent, après infection, des anticorps neutralisants (nAb), ceux-ci sont généralement capables de neutraliser le virus avec lequel chaque sujet s'est infecté, mais pas les variants viraux qui ont été produits rapidement ni les virus hétérologues (c'est-à-dire de souches très différentes). La réactivité croisée des réponses lymphocytes T semblerait, quant à elle, plus fréquente.

Premières recherches : annonces fracassantes et problèmes éthiques

Les premières recherches pour la mise au point rapide d'un vaccin anti-VIH ont débuté peu après la découverte du virus (1983), les premiers effets d'annonce également. En 1984, la secrétaire d'État à la Santé des États-Unis, Margaret Heckler, déclare lors d'une conférence de presse qu'un vaccin serait disponible dans les deux ans. Cette vision était d'ailleurs partagée par d'autres : le virus vient seulement d'être découvert et la complexité de sa physiopathologie est très loin d'être appréhendée à sa juste mesure. La mise au point récente de vaccins faisant appel à des protéines virales ou bactériennes, et non plus à des microorganismes entiers, vient en effet renforcer cet excès d'optimisme, le recours à l'utilisation de virus atténué ou inactivé – reposant sur une approche très empirique – étant jugé par une grande majorité de la communauté scientifique comme inadapté, essentiellement en raison de problèmes de sécurité d'utilisation. L'absence de traitement antirétroviral efficace rendait la mise au point d'un vaccin d'autant plus urgente. Au cours du temps, de nombreuses stratégies ont été adoptées, dictées par de nombreux facteurs : les résultats des recherches effectuées au laboratoire ou sur des modèles animaux (chimpanzés puis modèle PNH), facilité à produire les vaccins proposés pour les développer dans des essais cliniques, lobbying de différents scientifiques ou groupes de patients pesant sur les décisions finales.

Le premier essai sera conduit par l'équipe française de Daniel Zagury, qui mettra au point un type d'approche vaccinale basé sur l'utilisation d'un vecteur viral – le virus de la vaccine – dans lequel on a inséré des séquences codantes pour la protéine d'enveloppe d'une souche de VIH-1 [3]. Cette technologie développée peu temps auparavant permet d'obtenir une réponse humorale (synthèse d'anticorps) mais également cellulaire (réponse lymphocytaire T CD8), cette dernière ayant, selon l'équipe de D. Zagury, l'avantage de permettre d'obtenir une réponse immunitaire plus large contre diverses souches du virus. Cette approche novatrice mais inefficace sera abandonnée au profit d'approches plus classiques, reposant sur l'utilisation de vaccins atténués ou inactivés. L'intérêt potentiel d'une stratégie faisant appel à un vaccin atténué faisait suite à deux constatations. Tout d'abord, l'observation que l'infection du macaque par une souche de SIV atténuée suite à la perte de la région codante pour la protéine Nef (SIV ΔNef), pouvait protéger contre des infections secondaires avec des souches pathogènes sauvages. Ensuite, l'observation d'une non-progression à long terme de patients infectés accidentellement en Australie par une souche du VIH porteuse également d'une délétion pour la partie codant pour Nef [4]. Bien que la vaccination avec un vaccin vivant atténué apporte clairement une protection robuste contre la surinfection avec d'autres souches de SIV chez les macaques – 95 % de protection *vs* 7 % pour toutes les autres stratégies – et représente un bon modèle pour étudier les corrélats immunitaires de protection [5], ces souches virales sont également à l'origine à long terme d'un sida, ce qui écarte définitivement leur utilisation comme stratégie vaccinale.

Tableau 1 Essais cliniques de vaccins préventifs anti-VIH de phase IIb/III

Essai	Date	Candidats vaccins	Pays	Populations	Cible immunologique	Efficacité (taux d'infection)
VAX004	1998-2002	gp120 (B/B) × 7 inj	États-Unis, Canada, Pays-Bas	5 403 HRTS	Anticorps	6,7 % groupe vaccinés 7,0 % groupe placebo
VAX003	1999-2002	gp120 (B/E) × 7 inj	Thaïlande	2 546 UDI	Anticorps	8,4 % groupe vaccinés 8,3 % groupe placebo
Step	2004-2007	rAd5 (gag, pol, nef) (B) × 3 inj	Amérique (Nord et Sud), Australie	3 000 HRTS	Lymphocytes T CD8+	4,6 % groupe vaccinés 3,1 % groupe placebo P = 0,07 [1]
Phambili	2007	rAd5 (gag, pol, nef) (B) × 3 inj	Afrique du Sud	801 HRTS [2]	Lymphocytes T CD8+	8,4 % groupe vaccinés 7 % groupe placebo
RV144 (Thaï trial)	2003-2009	Prime: ALVAC (gag, pol, env E) × 2 inj Boost: ALVAC (gag, pol, env E) + gp120 (B/E) × 2 inj	Thaïlande	16 402 population générale	Anticorps Lymphocytes T CD4+	0,192 % groupe vaccinés 0,279 % groupe placebo P = 0,04 VE = 31 % [3]
HVTN 505	2009-2013	Prime: DNA (gag, pol, nef, B) + DNA (env A/B/C) × 3 inj Boost: Ad5 (gag, pol, B) + Ad5 (env A/B/C) × 1 inj	États-Unis	2 496 HRTS	Lymphocytes T CD8+	2,7 % groupe vaccinés 2,1 % groupe placebo P = NS
HVTN702	2016-	Prime: ALVAC (gag, pol, env C) × 2 inj Boost: ALVAC (gag, pol, env C) + gp120 (C) x3 inj [4]	Afrique du Sud	5 400 femmes	Anticorps Lymphocytes T CD4+	Essai clinique en cours

Tableau 1 (Suite)

Essai	Date	Candidats vaccins	Pays	Populations	Cible immunologique	Efficacité (taux d'infection)
HVTN 705/ HPX 2008 Imbokodo	2017-	Prime: sx 2 inj Boost: Ad26.Mos4.HIV[5] + gp140 (C) × 2 inj	Afrique du Sud	2 600 femmes	Anticorps Lymphocytes T CD4+	Essai clinique en cours
HPX3002/HVTN 706 Mosaico	2019-	Prime: sx 2 inj Boost: Ad26.Mos4.HIV[5] + gp140 (C) × 2 inj [6]	Amérique, Europe	3 800 HSH, transgenres	Anticorps Lymphocytes T CD4+	Essai clinique en cours

[1] Dans l'essai Step toutes les infections sauf une sont survenues chez les hommes.
[2] Le recrutement de 3 000 patients était initialement prévu mais l'essai a été arrêté après les résultats de l'essai Step.
[3] Analyse en intention de traiter modifiée.
[4] Même design que RV144 mais avec des protéines virales provenant d'un sous-type C, addition d'un boost supplémentaire, changement d'adjuvant (utilisation MF59 vs Alu dans l'essai RV144).
[5] Correspond en fait à deux vaccins mosaïques Env : Ad26.Mos.1.Env + Ad26.Mos.2S. Env et deux vaccins mosaïques Gag-Pol : Ad26.Mos1.Gag-Pol + Ad26.Mos2.Gag-Po.
[6] Les protéines d'enveloppe utilisé en boost dans cet essai sont un mixte des protéines de classe C de l'essai Imbokodo et de protéines d'enveloppe mosaïque.
HRTS : personnes à haut risque de transmission sexuelle ; UDI : usagers de drogues injectables par voie intraveineuse ; VE = efficacité du vaccin.

Les premières études effectuées avec un virus inactivé associé à un adjuvant dans les modèles simiens paraissaient très prometteuses, puisque les macaques vaccinés semblaient être protégés contre une infection par le SIV. Cependant, cette protection a par la suite été attribuée non pas à des anticorps spécifiques du SIV mais à des anticorps spécifiques de protéines cellulaires (HLA de classe I et II incorporés dans les virions pendant la préparation des vaccins), présentes dans l'enveloppe des virus utilisés pour les infections post-vaccination. L'utilisation de virus produits sur d'autres systèmes cellulaires et ne comportant pas ces protéines a confirmé cet « artefact » et a montré l'inefficacité de cette stratégie [6]. L'évolution de la recherche sur des vaccins anti-VIH peut être suivie par la construction et les résultats des essais de phase IIb/III.

Les essais cliniques de phase IIb/III finalisés *(tableau 1)*

S'appuyant sur le succès du vaccin contre le virus de l'hépatite B, les premiers essais de phase IIb/III contre le VIH ont fait appel à l'utilisation de glycoprotéines d'enveloppe recombinantes, stratégie susceptible d'induire des anticorps neutralisants chez les PNH. Cette stratégie a été étudiée dans plusieurs essais de phase I (plus de 35) et deux essais de phase IIb/III (VAX003 et VAX004). Dans ces derniers, le candidat vaccin a induit l'apparition d'anticorps neutralisants, mais qui n'avaient pas une spécificité très large (ils ne neutralisaient *in vitro* que quelques souches virales), ne persistaient pas longtemps et n'étaient pas associés à une efficacité clinique.
La communauté scientifique s'est ensuite tournée vers des stratégies visant à induire des réponses T CD8+, avec l'hypothèse que, même si un vaccin inducteur préférentiellement d'une réponse lymphocytaire T CD8 n'avait pas d'effet individuel, il pourrait avoir une incidence sur l'épidémiologie de l'infection en raison de son impact sur la charge virale et donc sur le risque de transmission secondaire. Trois essais de phase IIb/III de cette nature ont été réalisés : les essais STEP et Phambili, évaluant un vecteur vaccinal de type adénovirus, et l'essai HVTN505 avec une association vaccin ADN et vecteur adénoviral. Les résultats ont été décevants, avec même un risque accru d'acquisition du VIH chez les sujets de sexe masculin dans les deux premiers essais mentionnés.
L'essai RV144 avait pour objectif d'évaluer deux vaccins : la protéine AIDSVAX B/E, déjà utilisée dans l'essai VAX003, et un vecteur viral de type poxvirus aviaire (ALVAC-HIV–vCP2438), codant pour les protéines Gag, Pol et Env [7]. Cette stratégie était susceptible d'induire une réponse immunitaire adaptative combinée : (1) à prédominance cellulaire *via* le vecteur viral et (2) humorale *via* l'utilisation d'une protéine d'enveloppe. Les résultats ont montré un effet de protection de 31,2 % à la fin de l'essai, soit 3 ans après la dernière vaccination (objectif primaire), et de 61 % 1 an après la dernière vaccination [7]. Ce faible taux de protection a conduit à ce que ces candidats vaccins soient initialement reçus avec un certain scepticisme. Cependant, des études immunologiques secondaires ont montré que cet effet n'était pas lié au hasard mais au rôle important joué par les anticorps non neutralisants agissant *via* leur fragment Fc (activité ADCC) [8]. Il a été notamment montré que la présence de certains polymorphismes au récepteur Fc des IgG (FCGR2C) impactait très positivement la protection induite par ce vaccin.

Les essais post RV144

Si les résultats de l'essai RV144 sont encourageants, ils soulèvent plusieurs problèmes : (1) ils ne reposent que sur un seul essai ; (2) la protection conférée est de courte durée ;

(3) la protection n'est dirigée *a priori* que contre le seul sous-type de virus utilisé dans les vaccins. Afin de tenter de répondre aux deux premiers points, un essai de phase IIb/III (HVTN702) a été mis en place en Afrique du Sud (*tableau 1*), après la réalisation bien sûr de plusieurs essais cliniques préliminaires de phase I/II. Cet essai repose sur la même stratégie que RV144, mais les vaccins sont produits à partir d'un sous-type C prédominant en Afrique et le protocole vaccinal inclut une injection supplémentaire de vaccin un an après l'injection initiale, afin d'augmenter la durée de la réponse immunitaire. Les résultats de cet essai sont attendus pour 2022.

Les vaccins mosaïques

Une première manière de faire face à la question de la diversité antigénique a été la mise au point de vaccins « mosaïques ». Cette approche fait appel, comme dans l'essai RV144, à l'utilisation d'un vecteur viral et d'une protéine d'enveloppe. Elle permet d'aborder la diversité du VIH au niveau de la réponse cellulaire, c'est-à-dire celle induite par le vecteur viral. Dans ce vecteur, au lieu de régions entières des séquences codant pour Pol, Gag ou Env, sont incluses des séquences de plus petites tailles, provenant de différents sous-types du virus, dans le but de générer des protéines contenant le maximum d'épitopes potentiels des lymphocytes T. La pertinence de cette approche, validée dans des études chez le singe et au cours d'essais de phase I/II chez l'homme [9], a conduit à la mise en place d'un essai de phase IIb, HVTN705/HPX 2008 « Imbokodo ». Cet essai, débuté en novembre 2018, a permis d'inclure 2 600 femmes dans cinq pays d'Afrique subsaharienne (essentiellement Afrique du Sud), et doit se terminer en 2022. Contrairement aux essais RV144 et HVTN702, le vecteur est ici adénoviral (adénovirus 26) et la protéine d'enveloppe (de sous-type C) a été améliorée (utilisation d'une protéine trimérique, susceptible d'induire une meilleure réponse anticorps). Un essai faisant appel à la même stratégie mais ciblant les HSH et les personnes transgenres, l'essai HPX3002/HVTN 706 Mosaico, vient également d'être lancé (*tableau 1*).
Les stratégies RV144 et vaccins mosaïques sont susceptibles d'aboutir à des taux de succès de l'ordre de 50 %. Si ce taux de protection peut sembler insuffisant à l'échelon individuel, il peut avoir un véritable impact au niveau populationnel, comme cela a été clairement modélisé, notamment par le consortium IAVI (https://www.iavi.org).

Le Graal des anticorps neutralisants à large spectre

Si importantes soient les avancées vaccinales sus-citées, elles ne permettent pas d'induire des anticorps neutralisants à large spectre. Or, il s'agit du seul moyen d'obtenir une protection très efficace à l'échelon individuel. Après avoir longtemps pensé qu'un tel vaccin resterait une utopie, des données récentes suggèrent que tel n'est pas le cas. Des études menées aux États-Unis, dans des cohortes de sujets à risque, ont permis de mettre en évidence l'apparition, chez environ 1 % des individus infectés par le VIH, d'anticorps neutralisants large spectre (bNAb). Si, malgré la présence de ces anticorps le virus continue à se répliquer chez ces patients, une fois purifiés, ces anticorps s'avèrent capables de bloquer l'infection de plus de 90 à 95 % des souches de VIH-1. On comprend maintenant mieux comment ils sont générés [10]. Plusieurs pistes sont actuellement testées pour induire, après vaccination, de tels anticorps. Elles reposent toutes sur l'utilisation de protéines d'enveloppe et sont basées sur la reproduction des mécanismes mis en jeu pour la génération *in vivo* de ces bNab [10]. Plusieurs constatations

importantes sont à retenir : 1) ces anticorps nécessitent une lente maturation et sont la conséquence de *cross-talk* successifs entre le virus et les lymphocytes B qui vont les produire. Cela veut dire que le virus induit une première réponse anticorps, qui aboutit à la sélection d'un mutant viral qui induit une deuxième réponse Ac, etc., aboutissant chez quelques individus à l'apparition de bNAb ; 2) la structure des protéines d'enveloppe est importante. Elles doivent être sous forme trimériques pour être immunogéniques et débarrassées au maximum des composants cellulaires présents à la surface quand le virus quitte la cellule infectée et qui sont autant de distracteurs pour une réponse immunitaire efficace. Dès lors les stratégies font appel à :

- des formes trimériques d'enveloppe dépourvues au maximum de composants cellulaires type glycans ;
- l'utilisation séquentielle de protéines d'enveloppe légèrement différentes les unes des autres, correspondant à celles isolées de manière séquentielle lors des premiers mois de l'infection chez des patients développant des bNAb, ceci afin de reproduire le *cross talk* virus lymphocytes B qui se produit *in vivo.*

De nombreuses études dans les modèles animaux et des essais de phase I sont actuellement en cours.

Une recherche qui reste active

Au total, même si le bilan actuel de la recherche pour la mise au point d'un vaccin anti-VIH reste mince, cette recherche reste dynamique avec aujourd'hui l'existence de pistes scientifiquement sérieuses pour obtenir des vaccins efficaces à l'échelon populationnel et, dans un avenir plus lointain, des vaccins efficaces à l'échelon individuel, permettant ainsi de parvenir à maîtriser cette infection à l'échelle de la planète.

Liens d'intérêt

JD Lelièvre a été co-coordonateur pour la France d'un essai de vaccination prophylactique anti-Ebola faisant appel à des candidats vaccins développés par le laboratoire Jansen, promoteur des essais « mosaïques » décrits dans ce chapitre. Cet essai a été mené dans le cadre d'un projet IMI2 (EBOVAC2) faisant appel à un partenariat public-privé.

Références

[1] Esparza J. A tale of two vaccines: lessons from polio that could inform the development of an HIV vaccine. *AIDS* 2013;27:1-5.

[2] Lelièvre JD, Lévy Y. HIV-1 prophylactic vaccines: state of the art. *J Virus Erad* 2016;2:5-11.

[3] Zagury D, Léonard R, Fouchard M, *et al*. Immunization against AIDS in humans. *Nature* 1987;326:249-50.

[4] Learmont J, Tindall B, Evans L, *et al.* Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. *Lancet* 1992;340:863-7.

[5] Koff WC, Johnson PR, Watkins DI, *et al.* HIV vaccine design: Insights from live attenuated SIV vaccines. *Nat Immunol* 2006;7:19-23.

[6] Chan WL, Rodgers A, Hancock RD, *et al*. Protection in simian immunodeficiency virus-vaccinated monkeys correlates with anti-HLA class I antibody response. *J Exp Med* 1992;176:1203-7.

[7] Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, *et al*. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;361:2209-20.

[8] Tomaras GD, Plotkin SA. Complex immune correlates of protection in HIV-1 vaccine efficacy trials. *Immunol Rev* 2017;275:245-61.

[9] Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, *et al*. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet* 2018;392: 232-43.

[10] Haynes B, Mascola R. The quest for an antibody-based HIV vaccine. *Immunol Rev* 2017;275:5-10.

Soignants et risque de transmission virale en milieu de soins

Élisabeth Rouveix

Introduction

Les premiers cas de contamination accidentelle de soignants prenant en charge des patients infectés par le VIH ont fait émerger la notion de risque de contamination par contact avec le sang et la nécessité de le prévenir [1]. Depuis, un ensemble de mesures a permis, d'une part, de diminuer ces risques d'accident d'exposition au sang (AES), c'est-à-dire toute exposition par contact avec des liquides biologiques potentiellement infectants (sang, liquides biologiques teintés de sang, liquides des séreuses) au niveau d'une effraction cutanée (piqûre, coupure, peau lésée) ou d'une muqueuse (œil, bouche…) et, d'autre part, de réduire considérablement les risques de contamination après un AES.

Le traitement des personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH, l'éradication possible médicamenteuse du virus de l'hépatite C (VHC), la vaccination anti-VHB des soignants, les précautions standards (PS) décrites dans le *tableau 1*, les matériels de sécurité (MS) tels que les aiguilles de prélèvement veineux protégées, ainsi que le traitement post-exposition (TPE) sont autant de mesures de prévention des risques pour les soignants.

Tableau 1 Les précautions standard applicables à la prévention du risque d'AES professionnel (d'après [6])

Pour les soins utilisant un objet perforant :
- porter des gants de soins ;
- utiliser les dispositifs médicaux de sécurité mis à disposition ;
- après usage : ne pas recapuchonner, ne pas plier ou casser, ne pas désadapter à la main ;
- si usage unique : jeter immédiatement après usage dans un conteneur pour objets perforants adapté, situé au plus près du soin, sans dépose intermédiaire, y compris lors de l'utilisation de matériel sécurisé ;
- si réutilisable : manipuler le matériel avec précaution et procéder rapidement à son nettoyage et sa désinfection.

Pour les soins exposant à un risque de projection/aérosolisation :
- porter des équipements de protection individuelle de manière adaptée (protection du visage, de la tenue, port de gants si peau lésée).

Pour les secteurs où sont pratiqués des actes/gestes à risque élevé, comme au bloc opératoire, au laboratoire ou en odontologie :
- mettre en œuvre des procédures et des techniques limitant les risques d'AES.

Données épidémiologiques

Tout agent infectieux présent dans le sang (virus, bactérie, champignon ou parasite) peut être transmis en cas d'AES. Le risque dépend de la prévalence de l'infection dans la population source ainsi que de l'intensité et de la durée du portage. Les virus VHB, VHC, et VIH constituent l'essentiel du risque.
La surveillance des contaminations professionnelles chez les soignants dans les pays industrialisés a montré que, dans la majorité des cas, le matériel à l'origine de l'AES est une aiguille creuse utilisée en intravasculaire direct. La moitié des AES contaminants auraient été évités par l'application des PS.
Deux études, réalisées par le Groupe d'étude sur les risques d'exposition des soignants (Geres) en France en 1990 et en 2000, ont permis d'établir une hiérarchie du risque d'AES pour les différents gestes infirmiers invasifs et d'analyser son évolution après sensibilisation des soignants au respect des PS et mise à disposition de MS [2]. La surveillance nationale des AES en France [3] a confirmé la baisse de l'incidence des AES, passée entre 2004 et 2015 de 8,9 à 5,7/100 lits d'hospitalisation. Les piqûres représentent les trois quarts des AES notifiés ; un AES sur deux concerne un(e) infirmier(ère).

Risques de transmission

Le risque pour les soignants d'être en contact avec un pathogène donné augmente avec la prévalence de ce dernier chez les patients et sa présence permanente dans le sang, comme c'est le cas pour le VIH, le VHB ou le VHC. Le risque est particulièrement élevé en Afrique subsaharienne, notamment pour le VIH et le VHB. En cas d'exposition, le risque de transmission est d'autant plus grand que l'inoculum infectieux est important, par son volume ou par le nombre de particules infectieuses (charge virale). Ces deux paramètres guident l'évaluation du risque et la décision de TPE. Certains de ces pathogènes peuvent être également présents dans d'autres liquides biologiques que le sang, tels le VIH dans le liquide céphalo-rachidien et le liquide spermatique ou les virus des hépatites dans le liquide d'ascite. Les facteurs de risque de transmission (*tableau 2*) ont été étudiés dans deux études cas-témoins, l'une sur le VIH [4], l'autre sur le VHC [5]. Le risque de transmission pour les différents virus est donné dans le *tableau 3*. Le nombre de cas d'hépatite B acquises par les soignants en France a quasiment été annulé grâce à l'obligation légale de vaccination de ces derniers.

Tableau 2 Facteurs de risque identifiés de transmission virale lors d'un AES professionnel

La gravité de l'AES : profondeur de la blessure, geste intravasculaire, aiguille creuse, de gros calibre, visiblement souillée de sang.
Les caractéristiques du patient source : charge virale élevée.
L'absence de traitement post-exposition.

Tableau 3 Risques de transmission du VIH, du VHC et du VHB après AES

	Risque de transmission après accident percutané	Vaccin disponible	Traitement post-exposition, (TPE)	Existence de traitements des patients sources permettant le contrôle de la multiplication virale (négativation de la charge virale)
VIH	0,3 %	Non	Oui	Oui
VHC	1 à 3 %	Non	Non	Oui
VHB	5 % (10 à 30 % si AgHbe+)	Oui	Non	Oui

Prévention des AES

La prévention des AES doit être intégrée dans la politique de l'établissement, tant par la direction que par les soignants et des instances dédiées telles, en France, les Comités de lutte contre les infections nosocomiales, et au mieux selon les recommandations nationales. Les PS (*tableau 1*) constituent la base de la prévention [6]. Elles doivent être appliquées par tout professionnel de santé, pour tout soin, en tout lieu, pour tout patient quel que soit son statut infectieux. Dans la surveillance nationale des AES, 52 % des AES notifiés en 2004 en France étaient évitables en appliquant les PS ; ce taux était de 32 % en 2015. Les MS, dispositifs invasifs pourvus d'un système intégré de recouvrement de l'aiguille ou de la lame après usage, ont montré leur efficacité, en complément des PS [2,3] : le risque de piqûre lors des prélèvements veineux était réduit de plus de 75 % dans les unités utilisant majoritairement des MS par rapport aux unités qui n'en utilisaient pas. Les gestes en intravasculaire direct sont à sécuriser en priorité.

Aspects psychologiques des AES

L'AES confronte le soignant à des angoisses qui doivent être intégrées dans la prise en charge [7]. Le risque d'être contaminé du fait de son travail devient réel, avec la possibilité entrevue de basculer du côté des patients. Selon la qualité des liens institutionnels et les conditions de travail, des sentiments de colère, abandon ou injustice peuvent surgir. L'AES renvoie aussi aux représentations de la sexualité, du sida et aux prises de risques éventuelles du soignant, faisant effraction dans son intimité.

Risque soignant-soigné

Le risque de transmission d'un soignant contaminé à un patient est extrêmement faible pour le VIH et le VHC et plus important pour le VHB (en particulier si le soignant est porteur de l'antigène HBe). Ce risque n'existe pratiquement que lors d'interventions chirurgicales, obstétricales et dentaires et varie en fonction du type d'intervention et de la charge virale du soignant. La nature de ce risque est la même au Nord et au Sud, mais la probabilité pour un soignant d'être porteur chronique d'un virus HBV, HCV ou VIH est plus élevée dans les pays du Sud.

Modalités d'accueil et de suivi des victimes

Tout soignant doit être informé de la conduite à tenir en cas d'AES. Outre le suivi de la tolérance d'un éventuel TPE, le suivi de l'accidenté (*tableau 4*) permet le dépistage précoce d'une contamination en vue d'une prise en charge adaptée : traitement d'une primo-infection VIH, d'une hépatite C. La déclaration de l'accident du travail et le suivi sérologique sont les moyens de garantir les droits de l'agent blessé : les conséquences d'une contamination professionnelle par le VIH sont, en France, prises en charge et indemnisées au titre de suites d'accident du travail.

Tableau 4 Suivi biologique en cas d'exposition au sang ou liquide biologique (d'après [8])

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

TPE : traitement post-exposition.

Le dispositif d'accueil doit être identifié, opérationnel et connu de tous. Il fait appel aux services référents pour la prise en charge des patients VIH et aux Services d'accueil des urgences (SAU). Le TPE doit idéalement être initié dans les quatre heures suivant l'exposition, et au plus tard dans les 48 h.

Au SAU, la procédure de prise en charge doit être simple et permettre la délivrance de kits de TPE pour 3 à 4 jours. La personne exposée devra ensuite être orientée vers un médecin référent pour réévaluer l'indication et le choix du TPE. Les recommandations françaises de prise en charge (*tableau 5*) sont données dans le rapport national d'experts français régulièrement actualisé [8].

L'analyse des circonstances de l'accident et la recherche du statut sérologique VIH, VHC, VHB (si la victime n'est pas immunisée) de la personne source sont des éléments essentiels de l'évaluation du risque. Il est primordial de connaître rapidement le statut sérologique VIH de la personne source, avec son accord et si possible par un test rapide d'orientation diagnostique (TROD), car l'attitude thérapeutique (TPE) et la surveillance de l'accidenté en dépendent.

Si le patient source est VIH+, le résultat de sa dernière charge virale plasmatique VIH, la nature des traitements antirétroviraux (ARV) qu'il reçoit et leur efficacité virologique sont des éléments essentiels. En effet, le risque de transmission par voie sanguine est

considéré comme nul si la charge virale du patient source est indétectable depuis plus de six mois sous traitement ARV [8].
S'il existe peu de données en Afrique subsaharienne, la fréquence des AES et le risque de contamination des soignants y sont probablement élevés compte tenu de l'absence de MS, de la prévalence élevée du VIH, VHB, VHC dans la population soignée et de l'absence de traitement efficace généralisé des patients infectés. Ces notions doivent être intégrées dans les programmes de lutte contre le VIH et les hépatites des pays concernés, et les hôpitaux doivent s'organiser pour prendre en considération la prévention de ce risque [9,10].

Tableau 5 Indications de traitement post-exposition (TPE) après exposition au sang ou liquide biologique (d'après [8])

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

* *Dans le cas d'une personne source connue VIH+, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique (CV) est régulièrement indétectable, il est légitime de ne pas traiter. Il est recommandé de contrôler la CV du patient source si le dernier contrôle notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si des doutes existent sur la bonne observance aux ARV. 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 CV de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).*

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] McCray E. Occupational risk of the acquired immunodeficiency syndrome among health care workers. *N Engl J Med* 1986;314:1127-32.

[2] Lamontagne F, Abiteboul D, Lolom I, *et al.* Role of safety-engineered devices in preventing needlestick injuries in 32 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:18-23.

[3] Surveillance des accidents avec exposition au sang dans les établissements de santé français. Réseau AES-Raisin, France – Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2017. 61 p. [Internet] http://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/aes/AES_raisin2015.pdf

[4] Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, *et al*. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.

[5] Yazdanpanah Y, De Carli G, Migueres B, *et al*. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: A European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1423-30.

[6] SF2H. Actualisation des Précautions standard. Établissements de santé, établissements médicosociaux, soins de ville. *HygièneS* 2017;XXV, n° Hors-série. 68 p. [Internet] https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf

[7] De Laroche M, Pelissier G, Noel S, *et al*. Exposition a risque de transmission virale (AES). *Rev Med Interne*. 2019;40:238-45.

[8] 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). 32 p. [Internet] https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf

[9] GERES. Prévention et prise en charge des AES. Manuel pratique à l'attention des établissements de soins d'Afrique francophone. Édition 2008 [Internet] https://www.geres.org/supports-de-formation-et-informations/

[10] GERES. Protection des soignants vis-à-vis des risques infectieux en milieux de soins – guide pratique. Édition 2016. [Internet] https://www.geres.org/supports-de-formation-et-informations/

Sécurité transfusionnelle et infection par le VIH

Gilles Brücker, Syria Laperche

VIH et transfusion : contexte historique

L'histoire du VIH est profondément marquée par le risque de transmission en milieu de soins, notamment le risque transfusionnel, fort heureusement aujourd'hui maîtrisé, tout au moins dans les pays à ressources élevées. De fait, au début de l'épidémie, quatre groupes dits « à risque » avaient été identifiés : les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), les Haïtiens, les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI) et les hémophiles. Pour les hémophiles, le risque relevait de l'usage thérapeutique répété des facteurs de coagulation, à l'époque non sécurisés vis-à-vis du risque viral. Ce risque transfusionnel, déjà bien connu pour le VHB, n'a été pleinement compris pour le VIH qu'en 1984 [1] et, en France, le dépistage des anticorps anti-VIH-1 chez tous les donneurs est devenu obligatoire en juillet 1985, avec une mise en œuvre le 1er août 1985 (le dépistage du VIH-2 ne sera possible qu'à partir de 1989). Cependant, entre mars et décembre 1985 il y aura un retard à la mise en place de ces tests de dépistage et à la politique d'inactivation par chauffage de certains produits issus du plasma. Le scandale dit « du sang contaminé » viendra de la transfusion en produits sanguins non sécurisés, notamment chez les hémophiles, malgré l'alerte donnée sur le risque transfusionnel VIH.

Le risque de contamination transfusionnelle, avant la mise en place du dépistage systématique de l'infection à VIH chez les donneurs de sang, peut être estimé par le nombre de sujets séropositifs parmi les donneurs ayant fait un don dans les premiers mois du dépistage combiné au nombre d'unités transfusées au malade. Sur les cinq derniers mois de 1985, 990 dons ont été trouvés séropositifs parmi les 1 553 287 testés (soit 0,64 pour 1 000) [2] et, en 1986, 1 694 dons étaient séropositifs parmi 4 085 658 dons testés (0,41 pour 1 000).

L'épidémie de VIH a été au cœur du renforcement des politiques de sécurité sanitaire. Toutefois, la question de la sécurisation des produits sanguins demeure un sujet crucial qui déborde largement la seule question du VIH.

Le risque infectieux transfusionnel : généralités

Le risque infectieux transfusionnel concerne de nombreux agents pathogènes, qu'ils soient bactériens, parasitaires ou viraux. Parmi ces derniers, seul un petit nombre fait l'objet d'un dépistage systématique universel : il s'agit du VIH et des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), dont la transmission transfusionnelle est attestée et le risque hautement préjudiciable pour le receveur. Bien d'autres virus sont transmissibles par voie sanguine, dès lors que l'infection dont ils sont responsables s'accompagne d'une virémie non repérée lors du don de sang. Parmi ceux-ci, on peut citer le HTLV, dont le

dépistage est réalisé dans certains pays de manière généralisée ou ciblée ; en France métropolitaine, après un dépistage universel introduit en 1991, les anticorps ne sont plus recherchés que chez les nouveaux donneurs depuis avril 2019 (le dépistage universel étant maintenu aux Antilles). Le risque concerne aussi le virus de l'hépatite E qui, malgré sa transmission principalement alimentaire, a été décrit comme étant à l'origine d'hépatites chroniques post-transfusionnelles chez les grands immunodéprimés, ou encore les arbovirus (Chikungunya, Dengue, West Nile virus, Zika), qui font l'objet de mesures sécuritaires ciblées en fonction des épidémies.
Le dépistage des donneurs est un des piliers fondamentaux de la prévention des risques infectieux transfusionnels. À telle enseigne que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un dépistage des virus VIH, VHB, VHC et de la syphilis pour tous les dons de sang. Toutefois, un rapport récent de l'OMS souligne qu'en 2017, 13 pays n'étaient pas en mesure d'assurer ce dépistage sur tout leur territoire [3].
Dans les pays à faibles revenus, notamment en Afrique, les 2/3 des transfusions concernent des enfants de moins de 5 ans et, bien souvent, les besoins en produits sanguins ne sont pas couverts. Plus les revenus des pays sont bas, plus les dons sont rares : ainsi, il y a 32 dons /1 000 habitants dans les pays à revenus élevés, contre 4,6 dans les pays à faibles revenus. Plus de la moitié de ces pays sont sur le continent africain. L'approvisionnement en sang demeure un réel problème pour de nombreux pays, surtout à faibles revenus ; les dons sont souvent le fait de proches ou de l'entourage familial, et parfois même (de plus en plus rarement) rémunérés, contrairement au principe de gratuité qui prévaut en France et dans les pays à haut revenus.

Les mesures de prévention du risque infectieux transfusionnel

La sécurité transfusionnelle infectieuse repose essentiellement sur un trépied comprenant la sélection des donneurs, le dépistage de certaines infections transmissibles par le sang et les traitements de réduction ou d'inactivation des pathogènes qui peuvent être appliqués sur les produits sanguins labiles (PSL).

La situation en France

Organisation générale de la transfusion

L'affaire du sang contaminé par le VIH a causé un choc immense en France, et elle a conduit les pouvoirs publics à repenser les mesures dédiées à la sécurité transfusionnelle. L'Agence française du sang (AFS) est créée en 1993 et des procédures de renforcement de la sécurité transfusionnelle sont édictées et harmonisées. En janvier 2000, l'Établissement français du sang (EFS) remplace l'AFS pour obéir à une volonté de revoir en profondeur l'organisation de la transfusion française. Ainsi, à ce jour, en France, la sécurité des PSL est sous la responsabilité de l'EFS et du Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) en qualité de service des armées, alors que les dérivés du plasma relèvent de la pharmacopée et des industriels du fractionnement. La mission première de l'EFS, opérateur public unique de la transfusion en France, est de fournir aux établissements de santé, à destination des malades, des PSL les plus sûrs possible, préparés à partir de dons de sang provenant exclusivement de donneurs bénévoles. À cet effet, des règles strictes de sélection des donneurs, de transport, d'analyse et de conservation sont respectées, afin de maîtriser les éléments sécuritaires tout au

long de la chaîne transfusionnelle. L'EFS a le monopole du prélèvement, de la préparation, de la qualification biologique et de la distribution des PSL aux établissements de santé. La France compte environ 1,7 millions de donneurs de sang par an pour un total d'environ 2,9 millions de dons, ce qui permet d'assurer la transfusion de plus de 500 000 patients chaque année.

La sélection des donneurs

La sélection des donneurs, selon des critères fixés par arrêté ministériel, est une étape clé. Basée sur un questionnaire suivi d'un entretien précédant le don, elle doit permettre d'identifier chez le donneur les facteurs de risque laissant entrevoir la possibilité d'une infection en cours cliniquement silencieuse et à risque pour le receveur.
À cette étape, la réduction du risque transfusionnel passe par l'exclusion, temporaire (de durée variable en fonction du risque) ou permanente, des donneurs présentant potentiellement un tel risque. Les ajournements temporaires concernent, par exemple, les candidats au don ayant séjourné dans des pays où existe une circulation active de pathogènes transmissibles par le sang (arbovirus, plasmodium), ou des sujets présentant des comportements, des pratiques ou des situations à risque comme un piercing, des actes d'acupuncture ou des explorations médico-chirurgicales invasives. Les exclusions permanentes sont principalement ciblées sur l'existence d'infections chroniques à haut risque pour le receveur, existence avérée (infections à VIH, VHB, VHC, Chagas…) ou présumée (antécédents de toxicomanie par voie intraveineuse, agents non encore identifiés chez les donneurs avec antécédents transfusionnels). À l'étape de la sélection des donneurs, l'efficacité de la prévention du risque est conditionnée par la nature du facteur de risque. À titre d'exemple, la sélection est très peu opérante lorsque le risque est alimentaire (VHE, VHA) ou lorsqu'il est supposé en raison de l'origine géographique (VHB et pays d'origine). Dans le premier cas, il est impossible de sélectionner sur les habitudes alimentaires, dans le second il n'est ni éthique ni soutenable d'un point de vue de l'approvisionnement sanguin (notamment en groupes sanguins rares) d'exclure en fonction de l'origine géographique. De plus, l'étape de sélection est conditionnée par l'acceptation du donneur à informer sur un facteur de risque et, de fait, par une bonne communication et une éducation adaptée des donneurs.
Les facteurs de risque de l'infection à VIH sont bien connus : ils sont principalement liés à une exposition sexuelle et font de la sélection des donneurs un pilier fondamental de la prévention du risque. Ainsi, le multipartenariat (plus de deux partenaires de sexe opposé) dans les 4 mois qui précèdent le don est assujetti à une exclusion temporaire de 4 mois après la fin de la situation considérée.
Concernant les HSH, la question des comportements sexuels a fait en France l'objet de multiples débats pour leur autoriser le don du sang. Une loi de 1983 avait promulgué leur exclusion à vie du don du sang. Un arrêté d'avril 2016 fixant de nouveaux critères de sélection a réduit cette exclusion à 12 mois sans relation entre hommes dans le cas d'un don de sang total et d'aphérèse, et à une contre-indication de quatre mois pour les hommes ayant eu plus d'un partenaire sexuel (quel que soit le sexe) dans les quatre derniers mois après la fin de cette situation dans le cas d'un don de plasma par aphérèse pour plasma sécurisé par quarantaine (sous-entendu délivré si un contrôle biologique postérieur s'avère négatif). En juillet 2019, le ministère de la Santé a annoncé une réduction du délai d'abstinence, qui passera de 12 à 4 mois pour les HSH en février 2020.

Le dépistage des marqueurs d'infection

Les dépistages réalisés en France en 2019 sont résumés dans le *tableau 1*.

Tableau 1 Dépistages réalisés en France en 2019

Année d'introduction	Marqueur	Agent concerné	Mode de réalisation
1956	Ac-*Treponema pallidum*	Syphilis	Systématique
1971	AgHBs	VHB	Systématique
1985	Ac-VIH-1	VIH-1	Systématique
1986	Ac-*Plasmodium falciparum*	Paludisme	Ciblé donneur
1988	Ac-HBc	Hépatites nonA-nonB	Systématique
1990	Ac-VHC	VHC	Systématique
1991	Ac-HTLV	HTLV-1/-2	Systématique (réduit aux nouveaux donneurs en métropole depuis avril 2019)
2001	DGV VIH-1, VHC	VHC, VIH	Systématique
2007	Dépistage des Ac-*Trypanosoma cruzii*	Chagas	Ciblé donneur
2010	DGV VHB	VHB	Systématique
2012	DGV VHE	VHE	Partiel sur plasma (ciblé receveur)

DGV : dépistage des génomes viraux.
Ciblé donneur : en fonction du risque déclaré lors de l'entretien pré-don.
Ciblé receveur : distribution de plasma VHE négatif sur prescription pour des receveurs immunodéprimés.

À noter qu'au cours de la dernière décennie, lors d'épidémies d'arbovirus survenues dans les territoires français ultramarins ou à l'occasion de l'observation de cas autochtones groupés sur l'arc méditerranéen métropolitain, des mesures de prévention spécifiques, notamment basées sur un dépistage des génomes viraux (DGV), ont été introduites pour une période couvrant la durée de l'épidémie, de manière à sécuriser les dons de sang.

L'inactivation des pathogènes

Certaines mesures faisant appel à des procédures physiques et/ou chimiques permettent de réduire le risque transfusionnel en réduisant la charge des agents infectieux éventuellement présents dans le produit sanguin. Ainsi, la déleucocytation des PSL, qui consiste à éliminer du produit par filtration le maximum de leucocytes, introduite systématiquement en France à la fin des année 1990, permet de réduire le risque lié à des virus strictement intraleucocytaires comme le CMV, le HHV-8 ou le HTLV. D'autres méthodes associant l'introduction d'un agent intercalant et l'illumination de la poche bloquent la réplication des agents pathogènes sans distinction de nature (virus,

bactérie, parasites) et sécurisent la transfusion. En France, l'inactivation des produits plaquettaires est systématique depuis novembre 2017. Malheureusement, cette méthode est encore à l'étude pour les globules rouges, qui représentent plus de 80 % des PSL transfusés, et n'est que peu efficace sur les virus non enveloppés tels que le VHE, le VHA ou le Parvovirus B19.

Le risque résiduel

Dans les pays industrialisés, la politique de dépistage, complétée par l'exclusion des donneurs considérés comme à risque, a considérablement fait baisser le risque de transmission par le sang des virus dépistés systématiquement.
En France, comme dans les pays à hauts revenus, le risque transfusionnel est en très grande partie maitrisé pour les agents identifiés et dépistables, le VIH et les VHB et VHC en particulier. Grâce à sa capacité à détecter la phase très précoce de l'infection avant que les marqueurs sérologiques soient détectables, le DGV, introduit en juillet 2001 pour le VIH et le VHC puis en 2010 pour le VHB, a très largement contribué à diminuer le risque en réduisant la fenêtre immunologiquement silencieuse, facteur déterminant du risque résiduel. En effet, avant le DGV, le risque résiduel était estimé à 1/400 000 dons pour le VIH, 1/1 000 000 dons pour le VHC et 1/400 000 pour le VHB. Il est aujourd'hui (période 2016-2018) estimé à 1/6 600 000 pour le VIH, 1/2 800 000 pour le VHB et 1/34 000 000 pour le VHC, soit respectivement 1 don infecté et non dépisté comme tel tous les 2 à 3 ans pour le VIH, 1 par an pour le VHB et 1 tous les 11 ans pour le VHC (données Santé publique France, EFS, CTSA, Institut national de la transfusion sanguine).
Depuis le début de ce siècle, en France, 20 à 30 personnes découvrent chaque année leur séropositivité VIH à l'occasion d'un don de sang, ce qui est marginal au regard des 6 000 découvertes annuelles de séropositivité dans le pays. L'analyse des facteurs de risque liés à l'infection, recueillis lors d'un entretien post-don de ces donneurs, montre qu'environ 75 % d'entre eux sont des hommes et que, parmi ces derniers, plus de 65 % avaient un facteur de risque HSH non déclaré en entretien pré-don. Cette défaillance de l'entretien pré-don est en partie due à l'absence de conformité des donneurs aux critères de sélection. Cette non-compliance a été étudiée de manière globale dans l'enquête Complidon [4], réalisée en 2017 sur un échantillon de près de 110 000 donneurs, qui a révélé que 3,6 % d'entre eux n'avaient pas déclaré lors de leur dernier don de sang au moins un critère d'exclusion concernant pratiques sexuelles, usage de drogues ou tatouage /piercing. Les raisons évoquées étaient multiples : la crainte de la stigmatisation, la surveillance du statut VIH ou encore l'attachement symbolique au don de sang. Plus spécifiquement, lorsque le don de sang est vécu comme un geste symbolique individuel fort, la conformité est perçue comme secondaire [5].

La situation en Afrique

La sécurité transfusionnelle reste un important problème de santé publique en Afrique, où le manque de produits sanguins disponibles ou l'utilisation de produits non sûrs affectent la morbidité et la mortalité [6]. En 2001, le bureau régional Afrique de l'OMS a fixé des objectifs clés pour la sécurité transfusionnelle : mettre en œuvre une politique nationale de transfusion, dépister tous les dons de sang pour le VIH, le VHB et le VHC, promouvoir la politique de dons volontaires et non rémunérés. Des progrès notables ont été observés ; selon une étude menée en 2009 dans 9 pays d'Afrique francophone, 7 d'entre eux avaient mis en place un tel programme national [7]. De nombreuses

difficultés persistent, liées à la faiblesse des ressources financières, à la formation insuffisante des personnels et aussi parfois à des contraintes culturelles concernant le don de sang anonyme et gratuit. Aussi, seuls 3 pays sur 4 sont, en Afrique, dotés de recommandations nationales pour une utilisation appropriée du sang, et seulement 1 sur 4 dispose d'un système d'hémovigilance, contre 77 % en Europe.
Cependant, une enquête menée en 2013 par l'OMS sur 47 États en Afrique souligne que plus de 80 % des pays enquêtés disposent d'une politique nationale de sécurité transfusionnelle ; 40 % ont adopté une législation à ce sujet mais seuls 13 % se sont dotés d'un réel système d'hémovigilance. Au Mali, une étude sur la prévalence des infections VIH, VHB et VHC chez les drépanocytaires, fréquemment transfusés, ne révèle pas des taux anormalement élevés : 1 % pour le VIH, 3 % pour le VHB et 1 % pour le VHC [8].
En 2014, une étude du Groupe de recherche transfusionnelle d'Afrique francophone a estimé le risque résiduel pour le VIH à 34,1/million de dons, soit 1 don pour 29 000 dons, risque qui reste préoccupant [9].
Enfin, la transfusion demeure dans la plupart de ces pays un acte payant pour les malades, ce qui limite souvent leur accès aux transfusions, situation problématique face à la fréquence des besoins. La gratuité du don s'accommode mal des contraintes de paiement des produits sanguins par les patients ou leurs familles. La question de l'accessibilité des populations à un sang sécurisé reste posée.

Conclusion

La volonté de maîtriser la sécurité transfusionnelle infectieuse illustre bien, une fois encore, le rôle majeur joué par l'épidémie de VIH pour renforcer la qualité et la sécurité des soins. L'harmonisation des pratiques et la recherche constante de la plus haute performance tout au long de la chaîne transfusionnelle, à l'image de l'introduction des méthodes de DGV à l'aube des années 2000 dans les pays aisés, ont permis une réduction considérable du risque résiduel. Désormais, ce risque est devenu très faible dans les pays industrialisés qui peuvent faire appel à ces techniques coûteuses. La situation est différente dans les pays à ressources limitées où la sécurité transfusionnelle demeure un sujet encore insuffisamment maitrisé, malgré le déploiement de nombreux efforts.
Le lien entre l'épidémie du VIH et la sécurisation de la transfusion sanguine ne doit pas nous faire oublier que l'histoire peut se reproduire, et c'est avec la mémoire du passé que les mesures les plus adaptées vis-à-vis d'agents émergents encore inconnus et potentiellement dangereux pour les patients doivent être prises au plus tôt, voire anticipées.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med 1984;310:69-81*.

[2] Résultats du dépistage systématique des anticorps anti-L.A.V. effectué sur les dons de sang. Période d'août à décembre 1985. *Bull Epidémiol Hebd* 19886;(12):47.

[3] Organisation mondiale de la santé. Sécurité transfusionnelle et approvisionnement en sang. Juin 2017. [Internet] https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability

[4] Pillonel J, Sauvage C, Charpentier F, *et al*. Bilan sur le respect des critères de sélection des donneurs de sang deux ans après leur modification. Saint-Maurice: Santé publique France, 2018. 10 p. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/don-de-sang/documents/rapport-synthese/bilan-sur-le-respect-des-criteres-de-selection-des-donneurs-de-sang-deux-ans-apres-leur-modification

[5] Duquesnoy A, Danic B, Santos A, *et al*. Steering Committee. Context and social perceptions of blood donation in donors found positive for human immunodeficiency virus in France. *Transfusion* 2017;57:2240-7.

[6] Bloch EM, Ermeulen M, Murphy E. Blood transfusion safety in Africa: A literature review of infectious disease and organizational challenges. *Transfusion Med Rev* 2012;26:164-80.

[7] Tagny CT, Diarra A, Yahaya R, *et al*. Le centre de transfusion, le donneur de sang, et le sang donné dans les pays d'Afrique francophone. *Transfus Clin Biol* 2009;16:431-8.

[8] Diarra A, Guindo A Kouriba B, *et al*. Sécurité transfusionnelle et drépanocytose à Bamako, Mali. Séroprévalence des infections à VIH, VHB, VHC. *Transfus Clin Biol* 2013;20:476-81.

[9] Tagny CT, Murphy EL, Lefrère JJ; Recherches Transfusionnelles en Afrique Francophone. Le groupe de recherches transfusionnelles d'Afrique francophone : bilan des cinq premières années. *Transfus Clin Biol* 2014;21:37-42.

Spécificités de l'épidémie VIH au Sud

Coordination : Didier K. Ekouevi, Éric Delaporte, Gilles Brücker

Spécificités de la prise en charge du VIH dans les pays du Sud

Didier K. Ekouevi, Éric Delaporte

Contexte

L'infection par le VIH demeure un problème de santé publique dans les pays du Sud, notamment en Afrique subsaharienne qui compte 25,6 millions de personnes infectées par le VIH et où ont été enregistrés en 2018 près de 470 000 décès, soit 61 % des décès liés au sida [1]. Cette région est marquée également par 1,2 millions de nouvelles infections à VIH en 2018 soit 71 % des nouvelles infections à VIH. La couverture en traitements antirétroviraux (ARV) reste faible, en particulier dans les pays d'Afrique de l'Ouest et du centre. Dans ces pays, en 2018, 61 % des personnes infectées par le VIH avaient accès au traitement ARV, même si des avancées notables ont été constatées. Dans les années 2000, seuls 100 000 patients infectés par le VIH étaient sous traitement ARV contre 7,1 millions en 2012. Toutefois, des disparités importantes entre les régions sont rapportées. L'Afrique de l'Ouest et du centre enregistre 52 % de couverture aux traitements ARV alors qu'en Afrique du Sud et de l'Est, la couverture était de 67 % en 2018 [1]. Malgré la disponibilité croissante des traitements ARV, l'infection à VIH dans les pays du Sud est caractérisée par un diagnostic encore très tardif. Les données de la collaboration *International epidemiological Database to Evaluate* (IeDEA) rapportent, à l'initiation du traitement, une médiane des CD4 variant entre 185 et 200 CD4/mm^3. Dans les pays à faible revenu, cette médiane de CD4 mesurant la sévérité de la maladie était de 78 [58-104] CD4/mm^3 en 2002 et de 287 [250-328] CD4/mm^3 en 2015. Malgré l'évolution des critères de mise sous traitement ARV, en 2015 la majorité des patients initiait encore le traitement ARV avec des CD4 < 350/mm^3 [2].

Prévention dans les pays du Sud

La prévention des nouvelles infections à VIH doit rester une priorité. Près de 1,2 million (70 %) des nouvelles infections à VIH surviennent en Afrique subsaharienne. Ces nouvelles infections s'observent particulièrement chez les jeunes adolescents, mais également dans les populations clés, les plus exposées au VIH. À un niveau global, la prévention passe par le traitement pour tous, tout de suite, permettant une réduction importante de la « charge virale communautaire », avec comme corollaire une diminution du risque de transmission.

Au niveau individuel, la prévention doit reposer sur une approche combinée de toutes les stratégies de prévention disponibles. Des études récentes ont rapporté une baisse de l'utilisation du préservatif, aussi bien chez les jeunes que chez les adultes. Bien que le préservatif reste très efficace dans la lutte contre le VIH, les nouvelles stratégies comme la prophylaxie préexposition (PrEP) doivent être évaluées dans les

pays à ressources limitées. Très peu de pays africains ont adopté la PrEP à ce jour. L'utilisation de cette stratégie, qui a montré son efficacité dans les populations à risque élevé d'infection à VIH comme les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), devrait faire partie intégrante de l'arsenal de prévention dans les pays à ressources limitées, mais cela pose la question de l'organisation des systèmes de soins pour que cette stratégie soit sans risque. La circoncision, autre stratégie de prévention, reste une intervention à inclure dans les pays où culturellement elle n'est pas pratiquée.

Le dépistage du VIH

La stratégie actuelle de prise en charge du VIH se définit en deux mots-clés : dépister et traiter.
Dans les pays du Sud, le dépistage reste un frein majeur à l'accès au traitement. À l'heure où l'ONUSIDA plaide pour un accès universel au dépistage du VIH dans l'objectif de vaincre l'épidémie d'ici 2030, l'enjeu est de taille car, en Afrique de l'Ouest et centrale, à peine la moitié (48 %) des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) connaissent leur statut. La stigmatisation et la discrimination des PVVIH représentent des freins majeurs à l'atteinte de l'objectif mondial lié au dépistage. Il est donc indispensable d'innover pour diversifier l'offre de dépistage et pouvoir renverser le cours de l'épidémie. Classiquement, ces dépistages se faisaient dans des centres de dépistage volontaire qui ont des difficultés à obtenir des financements et à maintenir leur activité. Le conseil dépistage initié par le prestataire reste mitigé, avec très peu de résultats tangibles.
Pour que 90 % des PVVIH connaissent leur statut sérologique en 2020 (objectif ONUSIDA, voir *infra*), des approches innovantes sont actuellement proposées avec l'introduction de l'autotest. Après le projet STAR initié dans les pays d'Afrique australe et de l'Est, le projet ATLAS introduira l'autotest de dépistage du VIH en Afrique de l'Ouest afin que les personnes les plus à risque de contracter le virus accèdent à leur statut sérologique en toute discrétion et soient mises en relation avec les services de soins ou de prévention. Ce projet prévoit la distribution de 500 000 kits d'autotest de dépistage du VIH en Côte d'Ivoire, au Mali et au Sénégal mais nécessite de poser les bases nécessaires au déploiement à grande échelle de cette stratégie de dépistage par les gouvernements et avec le concours des partenaires institutionnels, associatifs et de recherche.

Historique des initiatives de prise en charge des PVVIH

Initiative 3x5 de l'OMS et ONUSIDA

Si une trithérapie efficace est devenue disponible dans les pays du Nord dès 1995 avec l'arrivée des inhibiteurs de protéase, ce n'est que le 1er décembre 2003 que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'ONUSIDA ont lancé un plan de mise sous traitement de 3 millions de personnes d'ici 2005 dans les pays à ressources limitées. Ce retard illustre à quel point l'accès au traitement dans les pays du Sud a été un long combat. Ces combats ont été menés par des soignants, des politiques, des activistes, des organisations non gouvernementales (ONG), des associations de patients mais aussi des responsables de programme, en particulier le Dr Ibra Ndoye, à l'origine de l'initiative africaine d'accès aux ARV en Afrique mise en place au Sénégal dès 1998. L'initiative

3x5 visait à aider les pays à atteindre rapidement l'objectif de 3 millions de personnes sous traitement. Les efforts majeurs au titre de cette initiative englobaient : la standardisation des traitements, la simplification du suivi, la surveillance des résistances aux ARV dans la population, la décentralisation et l'intégration et le traitement gratuit. En pratique, cette stratégie de santé publique rendait possible l'accès au traitement, mais au prix de la quasi-absence du suivi biologique : la mesure des lymphocytes CD4 était optionnelle et celle de la charge virale (CV) n'a été recommandée qu'en 2006 avec un seuil d'échec viral à 10 000 copies/mL. Aujourd'hui, le seuil défini par l'OMS est toujours haut, à 1 000 copies/mL. L'objectif était aussi de donner une impulsion aux initiatives visant à développer la capacité des communautés et des organisations communautaires, notamment des PVVIH, à participer pleinement à la prestation de services de traitement ARV.

Initiative ONUSIDA 90-90-90

En octobre 2014, l'ONUSIDA à lancé l'initiative 90-90-90, qui vise d'ici 2020 à ce que 90 % des PVVIH connaissent leur statut sérologique, que 90 % de tous les PVVIH dépistés reçoivent un traitement ARV durable et que 90 % des personnes recevant un traitement ARV aient une CV durablement supprimée. Le monde est en train d'adopter une stratégie d'accélération de la riposte pour tenter de mettre fin à l'épidémie de sida d'ici à 2030. Pour atteindre cet objectif, les pays devront utiliser les puissants outils disponibles, se responsabiliser mutuellement par rapport aux résultats et s'assurer que personne n'est laissé pour compte. L'objectif visé d'ici 2030 est le 3x95, qui consiste à ce que 95 % des PVVIH connaissent leur statut sérologique, 95 % de tous les PVVIH dépistées reçoivent un traitement ARV durable, et 95 % des personnes recevant un traitement ARV aient une CV durablement supprimée. Cet objectif inclut également la réduction du nombre de nouvelles infections à VIH chez l'adulte de 500 000 à 200 000, entre 2020 et 2030.

Une prise en charge exclusivement basée sur les recommandations OMS

La prise en charge de l'infection à VIH en Afrique reste exclusivement basée sur les recommandations de l'OMS, eu raison d'un accès très limité aux ARV subventionnés par les partenaires au développement comme le Fonds mondial de lutte contre le paludisme, la tuberculose et le VIH ou le *Presidents's Emergency Plan For Aids Relief* (PEPFAR) mis en place en 2003. Les stratégies utilisant des combinaisons à dose fixe sont privilégiées. L'approche individuelle est peu utilisée, par opposition à l'approche universelle ou de santé publique. Les seuils d'initiation du traitement ARV ont évolué au cours des dix dernières années. En 2002, seuls les patients ayant un taux de CD4 < 200/mm^3 étaient éligibles au traitement ARV. En 2017, l'OMS a recommandé le traitement universel pour tous les PVVIH et ceci quels que soient le taux de CD4 et la CV. Cette dernière recommandation peine à être effective dans les pays à ressources limitées en raison du faible nombre de médecins prescripteurs et de la difficulté à se procurer les ARV pour tous les patients. Dans la grande majorité de ces pays, le traitement n'est proposé qu'aux patients ayant des CD4 < 500 cellules/mm^3 ; les dernières données disponibles montrent que la médiane des CD4 à l'initiation du traitement reste en dessous de 350.

Jusqu'en 2018, la 1re ligne de traitement privilégiée par l'OMS associait deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), en pratique l'association ténofovir/lamivudine/éfavirenz-600. Cette association à barrière génétique faible, associée à un suivi biologique « suboptimal », a conduit à l'émergence d'une résistance rapide aux INNTI chez les patients dont la CV n'était pas contrôlée, avec pour conséquence la transmission de souches résistantes dans la communauté. Aujourd'hui, le taux de résistance primaire aux INNTI peut dépasser 10 % dans certains pays. Devant cette situation, l'OMS a révisé ses recommandations fin 2018 en privilégiant le dolutégravir, inhibiteur de l'intégrase à barrière génétique forte et à action rapide, à la place de l'éfavirenz (*tableau 1*).

Tableau 1 Évolution entre 2002 et 2018 des directives de l'OMS pour l'initiation du traitement antirétroviral

Année	Seuil d'initiation	Régime de première ligne
2002	CD4 ⩽ 200 cellules/mm^3	8 options Régime préférentiel : zidovudine (AZT)
2003	CD4 ⩽ 200 cellules/mm^3	4 options Régime préférentiel : zidovudine
2006	200 cellules/mm^3 (un seuil de 200-350 cellules peut être considéré) Tuberculose + CD4 ⩽ 350 cellules/mm^3	8 options Régime préférentiel : ténofovir et zidovudine Réduction de la dose de stavudine
2010	CD4 ⩽ 350 cellules/mm^3 Tuberculose Hépatite virale B quel que soit le taux de CD4	6 options avec les combinaisons à doses fixes Régime préférentiel : ténofovir et zidovudine Remplacement progressif de la stavudine
2013	CD4 ⩽ 500 cellules/mm^3 Tuberculose Hépatite virale B quel que soit le taux de CD4	Utilisation des combinaisons à dose fixe ténofovir/éfavirenz
2016	Traitement pour tous Priorité pour les patients avec un taux de CD4 ⩽ 350 cellules/mm^3	Focalisation programmatique sur les populations clés Une option privilégiée : ténofovir /lamivudine ou emtricitabine/éfavirenz
2018	Traitement pour tous et le même jour Focus sur les populations clés	Une option privilégiée (ténofovir/emtricitabine/dolutégravir) comme régime préférentiel Utilisation de la contraception chez les femmes en âge de procréer sous dolutégravir

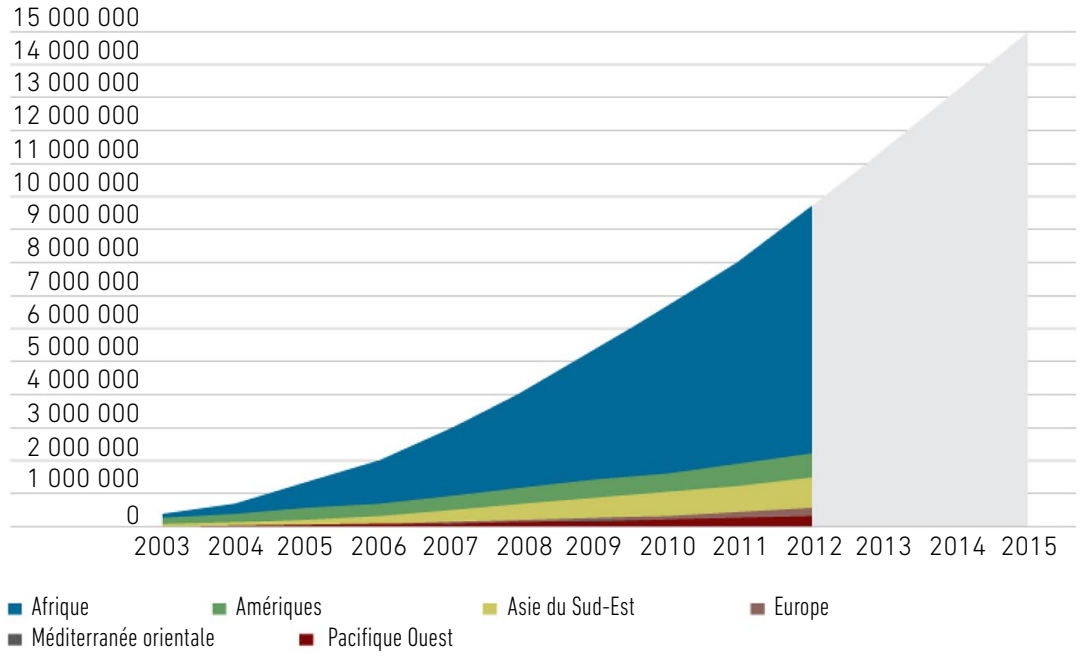
La proportion de patients sous 2e et 3e ligne du traitement ARV dans les pays du Sud reste faible, pour de multiples raisons : faible accès à la mesure de la CV, manque de disponibilité de traitement de 2e ligne, insuffisance de la formation, etc. Il existe peu de données dans la littérature. La prise en charge des patients de 3e ligne se fait exclusivement dans quelques rares structures publiques, notamment les services de maladies infectieuses. Des études pilotes sont en cours pour proposer des traitements allégés. L'essai ANRS 12286 MOBIDIP, mené parallèlement dans trois pays d'Afrique subsaharienne, a démontré l'efficacité d'une bithérapie associant la lamivudine à un inhibiteur de protéase

boosté chez des patients en 2e ligne de traitement dont les virus présentent de multiples mutations de résistance. Ces résultats sont prometteurs, car ils proposent un allégement du traitement qui devient moins coûteux, présentant moins d'effets secondaires et n'imposant pas de renforcement du suivi virologique des patients.

Accès et couverture en traitement antirétroviral

La prise en charge du VIH en Afrique subsaharienne est marquée par une variabilité de l'accès au traitement ARV, mesurée par la couverture en traitement ARV. Malgré l'accès facilité aux ARV, en décembre 2018 seuls 16,4 millions de PVVIH avaient initié un traitement ARV, soit une couverture en traitement ARV de 65 %. Cette couverture est variable selon les régions de l'OMS. L'Afrique de l'Ouest et du centre reste la région où la couverture en traitement ARV est la plus faible, avec seulement 53 % des PVVIH sous traitement contre 67 % pour la région de l'Afrique de l'Est et du Sud. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, cette couverture est plus faible que chez les adultes. Les enfants représentent 4 % des personnes sous traitement ARV et 5 % des PVVIH. Parmi les 1,8 million [1,3-2,4 millions] d'enfants vivant avec le VIH, 52 % [33-70 %] ont initié un traitement ARV. La région d'Afrique de l'Ouest et du centre présente la couverture la plus faible, estimée à 28 % en 2018, tandis que cette couverture était de 62 % en Afrique de l'Est et du Sud [1].
Un des déterminants de la faible couverture en traitement ARV est la prévalence du VIH. Ainsi, paradoxalement, les pays à faible prévalence (< 5%), avec donc moins de personnes à traiter, ont une couverture en traitement ARV faible, en raison d'une stigmatisation et d'une discrimination plus marquées mais très probablement aussi à cause d'une volonté politique moins grande (*figure 1*).

Figure 1 Évolution de la couverture en traitement antirétroviral selon les régions de l'OMS



Source : 2013 Global AIDS Response Progress Reporting (WHO/UNICEF/UNAIDS).

Co-infection VIH et tuberculose

La tuberculose est l'une des dix principales causes de mortalité dans le monde et la première cause de décès chez les PVVIH, surtout dans les pays du Sud. En 2016, 1,7 million de personnes sont décédées de tuberculose et, parmi elles, 0,4 million étaient également infectées par le VIH. Selon l'OMS, en 2016, 40 % des décès chez les PVVIH étaient imputables à la tuberculose, et la plupart d'entre eux sont survenus dans les pays du Sud.
En Afrique subsaharienne, la tuberculose est la première cause de mortalité chez les PVVIH. La recommandation de l'OMS, depuis 1993, d'instituer une prévention par l'isoniazide chez les PVVIH vivant dans les pays du Sud est très peu appliquée. L'essai Temprano a relevé des bénéfices de cette chimioprophylaxie antituberculeuse à l'ère des traitements ARV précoces [3]. Cette étude, menée en Côte d'Ivoire auprès de 2 056 patients infectés par le VIH, a rapporté une réduction de la mortalité de 37 % quand une prophylaxie par isoniazide était initiée. Des projets pilotes sont en cours pour introduire la prévention par l'isoniazide à large échelle. La balance bénéfices-risques de cette approche reste à évaluer au regard du risque de résistance de l'isoniazide.

Prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME)

En l'absence de toute intervention, 30 à 40 % des mères transmettent leur VIH à leur enfant. Des essais thérapeutiques et cohortes observationnelles ont montré l'efficacité des traitements ARV dans la PTME. Même si des progrès notables ont été enregistrés, avec près de 1,4 million de nouvelles infections évitées depuis 2010, ce sont encore 170 000 nouvelles infections à VIH qui ont été enregistrées chez les enfants en 2018. Cette situation s'explique par une couverture en traitement ARV chez les femmes enceintes infectées par le VIH encore largement insuffisante. En Afrique de l'Ouest et du centre, malgré des progrès, seulement 47 % des mères infectées par le VIH ont initié un traitement ARV pour la PTME, et seulement 21 % des enfants exposés au VIH ont eu accès à un diagnostic pédiatrique précoce [1].

Accès à la quantification de la charge virale

Dans les pays du Nord, la mesure de la CV est le standard du suivi des patients infectés par le VIH sous traitement ARV. Dans les pays du Sud, force est de constater que l'accès aux tests de CV demeure exceptionnel dans la quasi-totalité des cas, et l'installation de réseaux de mesure de cette CV constitue un défi majeur. Ceci est d'autant plus dommageable que le contrôle de la réplication virale, reconnu au Nord comme une CV sous le seuil de 50 copies/mL, assure la non-transmission du virus aux partenaires sexuels comme aux enfants à naître.
L'accès à la CV et au test de résistance génotypique reste encore très faible. Les recommandations de l'OMS et des programmes nationaux recommandent au moins une CV par an pour le suivi des patients sous traitement ARV. La multiplication des *point of care* constitue une des solutions. Dans le domaine de la PTME du VIH, elle a permis le dépistage des enfants et réduit considérablement le délai de rendu des résultats.
L'amélioration de l'accès à la CV constitue l'une des conditions nécessaires pour atteindre le troisième « 90 » de l'objectif mondial fixé par l'ONUSIDA du 90-90-90 à l'horizon 2020, avec 90 % des PVVIH recevant un traitement ARV ayant une CV durablement supprimée. En Afrique de l'Ouest et du centre, seulement 10 % des patients VIH sous traitement ARV

ont un accès à la mesure de leur CV. Des initiatives comme le projet OPP-ERA mis en œuvre au Burundi, au Cameroun, en Côte d'Ivoire et en Guinée depuis mars 2013, visent à améliorer le suivi des PVVIH grâce à un accès élargi à la CV, avec la mise en place de plateformes polyvalentes et ouvertes (OPP) et d'un système innovant de techniques de biologie moléculaire pour les laboratoires.

Financement de la prise en charge du VIH : le talon d'Achille de la lutte

Le financement de la prise en charge des PVVIH dans les pays du Sud a toujours été une difficulté majeure. Les premières initiatives de mise sous ARV ont débuté dans les pays francophones dans les années 2000 avec le Fonds de solidarité thérapeutique international (FSTI) et des ONG comme Médecins Sans Frontières. Au fil des années, de grandes initiatives ont subventionné presque totalement la lutte comme le PEPFAR, le Fonds mondial et UNITAID. Une des difficultés majeures reste la faible contribution domestique des pays du Sud, qui reste très basse (< 10 %) et c'est là le talon d'Achille de la pérennisation de la prise en charge du VIH dans les pays à ressources limitées. Même si les plaidoyers des mouvements activistes se renforcent pour maintenir le même niveau de financement, force est de constater que, dans presque tous les pays africains, une réduction des subventions est notée, comme très récemment en Côte d'Ivoire et au Cameroun.

Les défis de la prise en charge du VIH dans les pays du Sud

La stigmatisation et la discrimination toujours présentes, un frein à la prise en charge

Près de 40 ans après le début de l'épidémie, malgré les campagnes de sensibilisation sur le VIH et la disponibilité du traitement ARV, la stigmatisation reste importante dans les pays à ressources limitées, avec des conséquences inquiétantes. Stigmatisation et discrimination sont plus marquées envers les populations clés (les plus exposées au VIH), à savoir les HSH, les prisonniers, les travailleuses du sexe et les usagers de drogues. Les professionnels de santé, surtout dans des centres de soins généralistes, ne sont eux-mêmes pas exempts d'attitudes discriminantes, qui constituent un motif d'abandon de soin. Les lois encore discriminantes vis-à-vis de ces populations dans les pays du Sud font obstacle à la lutte contre le VIH dans ces pays. De plus, les violences sexuelles, qui constituent un facteur de vulnérabilité accrue vis-à-vis du VIH, sont fréquemment rapportées dans les pays du Sud. La forte discrimination et stigmatisation vis-à-vis des PVVIH explique le fait que leur premier contact avec des centres de prise en charge se fait à un stade très tardif [4,5].

Une faible rétention dans les soins

Dans un contexte de pénurie de personnel de santé, notamment de médecins, de systèmes de santé caractérisés par des programmes verticaux et une prévalence élevée du VIH, des goulots d'étranglement pour une prise en charge effective des PVVIH sont observés dans les pays à ressources limitées. Une méta-analyse réalisée sur des

données des pays à ressources limitées rapporte une rétention dans les soins estimée à 78 %, 71 %, 69 % à respectivement 12, 24 et 36 mois après la mise sous traitement ARV. En Afrique, cette rétention était estimée à 65 % 36 mois après la mise sous traitement ARV, alors qu'elle était de 80 % en Asie [6].

Changement de paradigme pour améliorer la prise en charge dans les pays du Sud

La lutte contre le VIH/sida dans les pays à ressources limitées doit inclure des changements de stratégies prenant en compte la simplification d'un traitement qui reste, à ce jour, à administrer à vie. Des stratégies comme la délégation de tâches des médecins aux cadres intermédiaires de santé, notamment les infirmiers et sages-femmes, doit faire partie intégrante de la lutte pour favoriser l'accès au traitement ARV. L'accès aux PVVIH en milieu rural doit être une seconde priorité. Il nécessitera une décentralisation de la prise en charge, avec l'ouverture de centres dans les zones rurales.

La communauté doit également jouer un rôle clé pour renforcer le dépistage et le lien vers les structures, ainsi que la rétention dans les soins des personnes sous traitement. Plusieurs facteurs peuvent expliquer le retard accusé par l'Afrique de l'Ouest et du centre en matière de prise en charge du VIH : des blocages politiques et institutionnels, une fragilité de systèmes de santé trop centralisés avec une multiplicité de programmes, une faible chaîne d'approvisionnement, ou encore des barrières financières, incluant les frais de santé pour les patients, ainsi qu'une stigmatisation très forte.

La société civile et les associations communautaires doivent alors occuper une place de choix dans cette lutte et être impliquées dans la prestation de services, le dépistage et le soutien à l'adhésion au traitement, ainsi que dans des activités de lutte contre la stigmatisation et de surveillance des services. Les observatoires communautaires mis en place au Burkina Faso, au Cameroun et en République démocratique du Congo sont un exemple fort de cette fonction d'organe de surveillance. Ces entités, dont la contribution est précieuse, ont besoin de financement stable, de soutien technique, et leurs initiatives devraient être mises à l'échelle dans tous les pays de la région. En Afrique de l'Ouest et du centre, ces communautés restent isolées et sous-financées, recevant peu de soutien de la société civile internationale, des gouvernements et des bailleurs de fonds. Dans les pays d'Afrique australe et de l'Est, l'engagement des PVVIH dans la réponse a contribué, en général, à d'énormes réalisations dans l'accélération de la couverture en traitement ARV et de l'accès aux soins.

En conclusion, dans les pays du Sud, de nombreux défis restent à relever. L'ampleur de l'épidémie de l'infection à VIH incombe principalement aux défauts d'organisation et de distribution de soins, à la faiblesse des systèmes de santé et à la multiplication des programmes verticaux. L'absence d'un fort engagement politique des pays, avec des financements domestiques faibles, constitue un handicap pour atteindre les objectifs de l'ONUSIDA d'ici 2020.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2018. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf

[2] IeDEA and COHERE Cohort Collaborations. Global trends in CD4 cell count at the start of antiretroviral therapy: Collaborative study of treatment programs. *Clin Infect Dis* 2018;66:893-903.

[3] Badje A, Moh R, Gabillard D, *et al.* Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: Long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1080-9.

[4] Aransiola J, Imoyera W, Olowookere S, *et al.* Living well with HIV in Nigeria? Stigma and survival challenges preventing optimum benefit from an ART clinic. *Glob Health Promot* 2014;21:13-22.

[5] Kerrigan D, Vazzano A, Bertoni N, *et al.* Stigma, discrimination and HIV outcomes among people living with HIV in Rio de Janeiro, Brazil: The intersection of multiple social inequalities. *Glob Public Health* 2017;12:185-99.

[6] Fox MP, Rosen S. Retention of adult patients on antiretroviral therapy in low-and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis 2008-2013. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:98-108.

L'épidémie VIH dans la région Afrique du Nord – Moyen-Orient

Mehdi Karkouri, Mohamed Chakroun

Épidémiologie régionale de l'infection à VIH

Les régions du Moyen-Orient et de la Méditerranée orientale (EM) et la région Afrique du Nord – Moyen-Orient (MENA), telles que définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), comptent respectivement 22 et 19 pays dont 17 en commun, s'étendant du Maroc au Pakistan. La prévalence du VIH y est faible, de l'ordre de 0,1 %. Dans la région MENA, on estimait en 2018 à 240 000 le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), à 20 000 le nombre des nouvelles infections chez les adultes, à 1 500 chez les enfants et à 8 400 les décès liés au VIH. Sept pays (Djibouti, Égypte, Iran, Somalie, Soudan, Maroc et Pakistan) totalisent 90 % du nombre total de PVVIH [1]. Bien que cette partie du monde présente des défis et des enjeux relativement proches en termes de riposte à l'infection au VIH, il existe cependant une grande hétérogénéité concernant les populations, les politiques et les résultats obtenus.

Une épidémie encore active

Si, grâce à un accès plus large au traitement antirétroviral (ARV), le nombre de décès liés au sida a diminué à l'échelle mondiale de 33 % entre 2010 et 2018, la région MENA est l'une des régions au monde, avec l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, à avoir connu une augmentation de 9 % des décès liés au sida sur cette période. De même, le nombre des nouvelles infections a augmenté de 10 % par rapport à 2010, contrastant avec une baisse de 16 % à l'échelle mondiale [1]. Certains pays ont même observé une augmentation du nombre de nouvelles infections de plus de 20 %, tels l'Algérie, le Yémen, la Jordanie ou l'Égypte [1].

L'incidence de l'infection à VIH dans cette région est estimée à 0,05 ‰, et à 0,08 ‰ chez les 15-49 ans. Le rapport incidence/prévalence (IPR), qui permet d'apprécier l'évolution de l'épidémie [2], était supérieur à 3 % pour les 15 pays de la région MENA ayant rapporté des données (*tableau 1*), avec un IPR de la région élevé, estimé à 8 % en 2018 (10 % en 2010), indiquant la progression de l'épidémie.

Tableau 1 Rapport incidence/prévalence dans les pays de la région MENA

Rapport incidence/prévalence	Nombre de pays
3-4,99	2 (Maroc, Somalie)
5-9,99	11 (Algérie, Djibouti, Iran, Jordanie, Koweït, Liban, Libye, Oman, Soudan, Syrie, Tunisie)
> 10	2 (Égypte, Yémen)

Dans les cinq pays du Maghreb, la prévalence de l'infection à VIH varie de 0,016 % en Tunisie à 0,22 % en Mauritanie [3,4]. En Algérie et au Maroc, elle se situe à un niveau intermédiaire, de l'ordre de 0,1 % [4], et celle de la Libye se situerait entre 0,15 % et 0,2 %. En 2018, l'incidence de l'infection est estimée entre 0,02 ‰ et 0,03 ‰ et le nombre de PVVIH de l'ordre de 54 000 [1]. Le nombre de nouvelles infections est relativement stable ou en légère hausse annuelle dans tous les pays de la région MENA sauf au Maroc, seul pays de la région ayant connu une baisse des nouvelles infections de 25 % entre 2011 et 2018 [1,5].

Une épidémie concentrée au sein des populations clés

L'épidémie du VIH dans la région est peu active et stable au sein de la population générale, avec une transmission hétérosexuelle prédominante ; en revanche, elle se concentre au sein des populations clés, incluant les usagers de drogues par voie injectable (UDI), les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et les travailleuses du sexe (TS). Leur risque d'acquisition du VIH est 22 fois supérieur à celui de la population générale [1]. Sur la période 2014-2018, la prévalence du VIH était de 1,7 % chez les UDI, 4,2 % chez les HSH, 2,1 % chez les TS, 0,2 % chez les détenus et 1,9 % chez les personnes transgenres [1] (*tableau 2*).

Tableau 2 Prévalence du VIH au sein des populations clés dans quelques pays de la région MENA [1]

	UDI	HSH	TS
Algérie	0,9 %	2,4 %	3,5 %
Égypte	2,5 %	6,7 %	2,8 %
Iran	9,3 %	–	2,1 %
Liban	0,9 %	1,9 %	0 %
Maroc	7,1 %	5,9 %	1,3 %
Tunisie	6 %	9,1 %	1,2 %

UDI : usagers de drogues par voie injectable ; HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; TS : travailleuses du sexe.

Les populations clés sont particulièrement vulnérables du fait de leur situation sociale et juridique. En effet, dans tous les pays de la région, l'homosexualité est durement réprimée et socialement non acceptée, faisant encourir aux personnes la pratiquant de lourdes peines de prison, une stigmatisation sociale extrême, voire la peine capitale dans certains pays (Mauritanie, Soudan et Yémen). Or les HSH représentent la population clé la plus importante dans la région, avec une taille estimée, à partir des diverses enquêtes bio-comportementales effectuées, de plus 1,5 million de personnes (*tableau 3*).
En 2017, 17 % des nouvelles infections dans la région provenaient de la population des HSH [6]. La prévalence de l'infection à VIH au sein de cette population varie de 0,5 % à 12 % selon les études et selon les pays. Les prévalences les plus élevées sont notées au Liban, en Tunisie et en Égypte.

Les relations hétérosexuelles hors mariage entre adultes consentants sont également strictement interdites dans une région entière soumise au diktat de l'absolue nécessité de la virginité de la fille jusqu'au mariage.
La criminalisation de la prostitution dans la région (en dehors de la Tunisie dans un contexte bien particulier), constitue une des raisons essentielles de la vulnérabilité des femmes TS, ainsi que la violence et les trafics auxquels elles peuvent être soumises. Le nombre des TS est estimé à plus de 1 million de personnes dans la région (*tableau 3*), nombre en croissance en raison de l'instabilité politique qui règne dans la région, l'exode et la guerre poussant nombre de femmes à se tourner vers la prostitution pour pouvoir survivre. Plus de 80 % des TS se retrouvent dans trois pays (Iran, Pakistan, Soudan). En 2017, 13 % des nouvelles infections dans la région provenaient de la population des TS [6]. La prévalence de l'infection à VIH au sein de cette population varie de 0,3 % à 12,9 % selon les pays, avec les prévalences les plus élevées au Pakistan et en Somalie.
Par ailleurs, des populations dites « passerelles », clients des TS et personnes bisexuelles, jouent un rôle important dans la dynamique de la transmission du VIH, mais restent peu étudiées. En 2017, 30 % des nouvelles infections dans la région concernaient des clients de TS ou des partenaires sexuels des autres populations clés [6].
De plus, les pays de la région MENA ont, à l'instar de la quasi-totalité du reste du monde, adopté des lois punitives concernant l'usage de drogue, assimilant usagers et dealers alors que 38 % des nouvelles infections à VIH dans la région concernaient des UDI en 2017 [6]. La taille de cette population est estimée à 474 200 personnes (*tableau 3*). Environ 95 % des UDI se retrouvent dans quatre pays (Iran, Pakistan, Égypte, Afghanistan). La prévalence de l'infection à VIH au sein de cette population varie de 0,9 % à 21 %, avec les prévalences les plus élevées au Pakistan, au Maroc et en Tunisie.
Enfin, dans cette région, les adolescent(e)s et les jeunes, les migrants, les personnes déplacées et les détenus méritent une attention particulière. Les adolescent(e)s et les jeunes de 15 à 24 ans, soumis à une forte pression sociétale, sont particulièrement vulnérables à l'infection par le VIH. Certaines lois restrictives empêchent l'accès aux services de prévention et de dépistage du VIH sans l'accord parental. En raison de plusieurs barrières (violences sur tout le trajet migratoire, trafics divers, situation administrative irrégulière, xénophobie, manque de communication et d'information, difficultés d'accès aux soins en général et aux centres de dépistage en particulier, etc.), les migrants constituent une population à haut risque d'infection à VIH. La persistance des conflits dans certains pays, favorisant les flux migratoires à l'intérieur du pays et entre les pays, expose les personnes déplacées à un risque accru de transmission du VIH.

Tableau 3 Estimation de taille des populations clés et prévalence de l'infection à VIH [6,7]

Population	Nombre de pays	Taille estimée	Prévalence VIH
HSH	11	1 586 500	0,5-12 %
UDI	7	474 200	0,9-21 %
TS	12	1 071 100	0,3-12,9 %

HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; UDI : usagers de drogues par voie injectable ; TS : travailleuses du sexe.

Accès au dépistage du VIH

Le dépistage du VIH reste un des problèmes majeurs dans la région. En 2017, un peu plus de 7,5 millions de tests VIH étaient pratiqués dans une région peuplée d'environ 580 millions d'habitants, soit 1,3 test pour 100 habitants. Même si on note une augmentation du nombre de tests VIH réalisés et du taux de PVVIH connaissant leur statut, passé de 33 % en 2015 à 47 % en 2018, le dépistage du VIH reste qualitativement insuffisant, avec un taux de positivité de l'ordre de 0,15 %, proche de la prévalence régionale. Ceci témoigne d'un défaut de ciblage des populations les plus exposées au risque, comme montré dans le *tableau 4* ; 3 % des tests concernaient en 2016 les populations clés, dont 13 % réalisés en milieu de soins et 14 % dans une structure de conseil et de test volontaire du VIH. Or, cette même année, 81 % des tests positifs concernaient des populations clés. De plus, pour les pays notifiant cette donnée, le nombre de PVVIH diagnostiquées avec un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3 variait entre 25 et 60 %, témoignant du retard au diagnostic (*tableau 4*).

Ces données illustrent l'inadaptation des approches du dépistage du VIH. Pourtant, des expériences pilotes démontrent le succès des méthodes innovantes, comme au Maroc ou en Tunisie avec une approche de dépistage démédicalisé en milieu communautaire et l'utilisation d'autotests VIH.

D'autres obstacles au dépistage existent : difficulté d'accès au test du VIH (géographique, sociale, parfois économique), procédures de confirmation complexe requérant un test en Western Blot rarement disponible en dehors des capitales, systèmes de référence entre les points de dépistage et les centres de prise en charge peu fiables, faiblesse ou rareté des dispositifs de soutien psychosocial [5]. Ces obstacles sont renforcés par les contextes de ces pays : lois punitives, discrimination, stigmatisation.

Tableau 4 Principales populations testées et taux de positivité du test VIH dans la région MENA

Populations testées	Pourcentage d'individus testés	Taux de positivité du test VIH
Populations clés (UDI, HSH,TS)	1,5 %	6,4 %
Prisonniers	1,4 %	10,4 %
Dépistage à l'initiative du soignant (personnes présentant une IST ou une tuberculose) et dépistage prénatal	12,1 %	21,3 %
Clients des centres de dépistage volontaire	4,5 %	53,5 %

UDI : usagers de drogues par voie injectable ; HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; TS : travailleuses du sexe ; IST : infection sexuellement transmissible.

Accès aux soins et aux traitements

La couverture en traitement ARV, calculée sur la base du nombre estimé de PVVIH, reste extrêmement faible en 2018, même si une progression est notée par rapport aux années précédentes : 32 % globalement, 35 % chez les enfants de moins de 15 ans et 28 % en prévention de la transmission mère-enfant (PTME) [7]. La proportion de patients connaissant leur statut sérologique était de 50 % (n = 110 000) et 29 % étaient sous traitement ; enfin, 22 % du total avaient une charge virale indétectable.

Au Maroc, en 2017, 1 290 nouveaux cas d'infection à VIH ont été déclarés, dont 65 % étaient asymptomatiques. Par ailleurs, tous les pays de la région, excepté l'Égypte, avaient adopté en 2018 la politique de *Test and Treat* indépendamment du taux de CD4 [8]. La proportion de PVVIH se situe dans la région, en moyenne, autour de 60 %. Le taux de rétention dans la filière de soins à 12 mois reste supérieur à 85 %, sauf au Soudan (76 %), en Jordanie (44 %) et en Syrie (37 %) [7].
Dans la plupart des pays de la région, les ARV sont disponibles en milieu hospitalier et leur accès est gratuit. Pourtant, celui-ci est entravé par l'importante stigmatisation et la discrimination qui entourent les personnes vivant ou supposées vivre avec le VIH, souvent en milieu de soins. La procédure de confirmation de la séropositivité nécessitant des délais de quelques semaines à quelques mois, conduit à perdre de vue de nombreuses personnes.

Programmes de prévention

Les politiques de prévention font toutes face au problème de la criminalisation de certains comportements (homosexualité, relations sexuelles hors mariage, usage de drogue…). Ainsi, en 2017, près de 18 000 nouvelles infections ont été diagnostiquées dans la région, dont 6 100 chez des femmes, un nombre en augmentation qui témoigne de la faible accessibilité des populations clés à la prévention. Partout où la prévention a été portée par des organisations de la société civile ayant une base communautaire, son efficacité a été démontrée (Algérie, Maroc, Tunisie).
La PTME du VIH a nettement progressé entre 2015 et 2017, avec une proportion de femmes enceintes sous ARV passée de 18,6 % en 2015 à 73 % en 2017, une baisse de la transmission du VIH à l'enfant de 33,9 % à 6,3 %, et un diagnostic précoce de l'enfant passé de 9,2 % en 2015 à 76,5 % en 2017. Tous les pays de la région appliquent l'option B+ de l'OMS pour le traitement ARV dans le cadre de la PTME. Cependant, malgré ces progrès, le taux de transmission mère-enfant du VIH reste supérieur à 5 % et la couverture du traitement ARV chez les femmes enceintes vivant avec le VIH inférieure à 95 %.
La sensibilisation concernant l'infection à VIH reste frileuse, se limitant généralement à des messages très généraux, destinés à la population générale. L'éducation sexuelle est pratiquement inexistante dans les cursus scolaires et adopte, lorsqu'elle existe, une approche biologique rigoriste et/ou moralisatrice religieuse. Le niveau d'information des jeunes reste faible ; près de 75 % de jeunes interviewés en Jordanie, à Bahreïn ou au Koweït ignorent que le préservatif constitue un moyen sûr de prévention de la transmission du VIH.
Concernant l'utilisation du préservatif masculin, celle-ci varie entre 1,2 et 94,8 % chez les TS lors du dernier rapport sexuel monnayé [9], élevée au Liban, plus faible en Algérie, Tunisie ou encore Iran, voire très faible en Égypte (14 %). Une récente méta-analyse portant sur 287 719 TS dans la région montre que, si celles-ci ont une bonne connaissance du VIH (81,9 % en avaient déjà entendu parler), seules 14 % se percevaient comme à haut risque de contracter cette infection et seulement 17 % avaient déjà effectué un test VIH au moins une fois [9]. On note quelques succès relatifs, comme le Maroc où plus du tiers des TS ont déjà été testées et la moitié d'entre elles utilisent de façon régulière le préservatif masculin.
L'utilisation du préservatif masculin chez les HSH varie de 75 % au Liban, autour de 50 % dans les pays du Maghreb à moins de 25 % en Libye ou au Yémen. Là encore, les programmes de prévention les plus efficaces se situent dans les pays qui ont délégué

les activités de prévention aux organisations de la société civile (ALCS et OPALS au Maroc, APCS et ANISS en Algérie, ATL-MST Sida Tunis et ATP+ en Tunisie, MARSA au Liban…). Dans ces pays, la possibilité de faire de la prévention reste toutefois fragile et tributaire des orientations politiques et des enjeux électoraux locaux.
Plus de la moitié des nouvelles infections surviennent chez des UDI, et on estime à environ 350 000 le nombre d'injecteurs dans la région. Malgré cette situation alarmante, les programmes de réduction des risques restent très limités, avec une offre d'échange de seringues implantée dans moins d'une dizaine de pays, entre 1 et 4 seringues échangées par usager et par an et très peu de programmes de thérapie de substitution.
Seuls l'Iran, le Liban, le Maroc et la Palestine ont intégré des stratégies de réduction des risques liés aux usages de drogues dans leurs cadres nationaux de lutte contre le VIH, et huit autres pays (Algérie, Bahreïn, Égypte, Jordanie, Libye, Oman, Syrie et Tunisie) mentionnent les UDI comme population nécessitant des services spécifiques, mais sans les mettre à disposition [10]. Lorsqu'ils existent, ces services sont principalement fournis par la société civile avec une implication souvent modeste des gouvernements, peu enclins à s'engager politiquement sur un sujet très polémique dans la région. Depuis 2016, l'Égypte et Oman ont cessé de fournir des services de réduction des risques et la Jordanie les a restreints par manque de financement.
En 2019, seul le Maroc offre en routine la prophylaxie préexposition (PrEP) et s'apprête à expérimenter l'autotest VIH. La notification aux partenaires reste très largement sous-utilisée, de même que le dépistage démédicalisé.

Financement de la lutte contre le VIH

Dans les pays de la région MENA, les financements disponibles pour la riposte au VIH sont non seulement insuffisants mais aussi dépensés de façon inefficiente. Entre 2010 et 2018, le total des ressources disponibles n'a pas augmenté et la baisse de la majorité des financements internationaux (financements bilatéraux, financement du Fonds mondial et autres) était compensée par l'augmentation des fonds domestiques ou nationaux dont la part est passée de 48 % en 2010 à 77 % en 2018. L'Algérie, l'Iran et les pays du Conseil de coopération du Golfe (CCG) dépendent principalement des ressources nationales, étant pour la plupart inéligibles aux subventions du Fonds mondial. Les pays à faible revenu, comme Djibouti, la Somalie, le Soudan et le Yémen, dépendent essentiellement des ressources extérieures (Fonds mondial). D'autres pays à revenu intermédiaire (Égypte, Maroc, Tunisie) s'appuient sur des sources de financements mixtes.
Le Fonds mondial représente le principal bailleur de fonds dans les pays de la région, finançant depuis plus d'une décennie les réseaux régionaux et les organisations non gouvernementales (ONG). La baisse de cet appui financier menace les programmes de dépistage et de prévention. Les pays doivent d'ores et déjà réfléchir à adopter des modalités de financement innovantes, telles que le contrat social, l'assurance maladie, la création de taxes pour la santé pour assurer la durabilité des programmes de prévention orientés vers les principales populations clés de la région.

Succès et barrières de la lutte contre le VIH

L'analyse de la situation de l'épidémie du VIH et de la riposte dans la région MENA se heurte à l'hétérogénéité des contextes et des épidémies. Malgré quelques succès enregistrés en matière de dépistage et d'accès aux services de soins et de prévention,

la situation de l'épidémie du VIH de la région MENA reste parmi les plus préoccupantes dans le monde avec une augmentation du nombre de nouvelles infections à VIH. En 2018, dans la région MENA, 53 % des PVVIH ne connaissaient pas leur statut sérologique et environ 95 % des nouvelles infections concernaient les populations clés et leurs partenaires sexuels. Les UDI représentaient plus d'un tiers des infections à VIH. Ces insuffisances reflètent le faible accès des populations clés à des services de prévention adaptés en raison d'un environnement social et juridique très difficile, marqué par une forte stigmatisation, un rejet social des PVVIH et des lois punitives à l'égard des pratiques des populations clés.
La cascade de soins en 2018 est caractérisée par un faible accès au dépistage (47 %), la couverture de traitement la plus faible au monde (32 %) et un très faible pourcentage de PVVIH en suppression virale (27 %).
Le rôle de la société civile est déterminant, particulièrement au Maghreb où les organisations de la société civile permettent de mobiliser les communautés et de faire pression sur les gouvernements. Au Maroc, l'Association de lutte contre le sida (ALCS) est à l'origine des principales innovations adoptées par le ministère de la Santé : premiers centres de dépistage anonyme et gratuit en 1992, mise en place des tests rapides du VIH en 2003, dépistage démédicalisé à base communautaire en 2015, autotests VIH en 2019... Le financement de ces actions essentiellement par des bailleurs internationaux (Fonds mondial, Coopération internationale...) pose le problème de leur pérennité. Les ONG ont réussi à introduire la question des populations clés en empruntant la porte d'entrée « santé », moins polémique *a priori* que celle du droit des personnes à disposer de leur corps, notion inconnue dans des pays où la religion est très présente. Un des succès est l'instauration d'un dialogue national, inclusif des populations les plus marginalisées, dans le cadre de mécanismes comme les instances de coordination nationale du Fonds mondial, qui ont réussi le petit miracle de placer autour d'une même table les représentants de divers secteurs gouvernementaux (santé bien sûr, mais aussi éducation, justice, police...), associatifs et représentants des populations clés. Néanmoins, la stigmatisation et la discrimination ainsi que la criminalisation des populations clés continuent à représenter un frein très important à la riposte et nécessitent plus d'efforts et de temps parce que touchant à des tabous très lourds, partagés par tous les pays de la région.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics. 2019 fact-sheet. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

[2] Ghys PD, Williams BG, Over M, *et al.* Epidemiological metrics and benchmarks for a transition in the HIV epidemic. *PLoS Med* 2018;15:e1002678.

[3] Chakroun M, Razik F, Karkouri M, *et al.* L'épidémie du VIH au grand Maghreb : Ampleur, Tendance et Management. *Tunisie Médicale* 2018;96:599-605.

[4] Plateforme Coalition Plus MENA. Guide de dépistage de l'infection à VIH dans la région du Maghreb. Mars 2018. 57 p. [Internet] http://www.coalitionplus.org/wordpress/wp-content/uploads/2019/02/MENAdepistage.pdf

[5] Hermez J, Khattabi H, Sabry A, *et al.* Achieving the Sustainable Development Goal 3: challenges in HIV testing in the Eastern Mediterranean Region. *East Mediterr Health J* 2017;23:647-8.

[6] ONUSIDA. En finir avec le sida. Progresser vers les cibles 90-90-90. 2017 [Internet] https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017

[7] ONUSIDA. Les fichiers nationaux des estimations sur le VIH. [Internet] https://www.unaids.org/fr/dataanalysis/datatools/spectrum-epp

[8] UNAIDS. Middle East and North Africa regional report. Unified Budget Results and Accountability Framework (UBRAF) 2016-2021. 2017. 7 p. [Internet] https://open.unaids.org/sites/default/files/documents/MENA_regional-summary_final_tmp.pdf

[9] Chemaitelly H, Weiss HA, Calvert C, *et al*. HIV epidemiology among female sex workers and their clients in the Middle East and North Africa: Systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *BMC Med* 2019;17:119.

[10] Harm Reduction International. The global state of harm reduction 2018. [Internet] https://www.hri.global/global-state-harm-reduction-2018

Situation épidémiologique du VIH en Afrique subsaharienne

N'Deye Fatou Ngom, Didier K. Ekouevi

Contexte

L'Afrique subsaharienne est l'étendue du continent africain située au sud du Sahara, séparée écologiquement des pays du Nord par le Sahara. Elle est composée de 48 États avec une population estimée à 1,078 milliard d'habitants en 2018 [1]. Cette région du monde où se concentre 14 % de la population mondiale est fortement éprouvée par les problèmes sanitaires les plus préoccupants à l'échelle mondiale, notamment l'épidémie du VIH. Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'ONUSIDA, qui fournissent régulièrement les données épidémiologiques sur le VIH, l'Afrique subsaharienne est subdivisée en deux régions : d'une part l'Afrique de l'Est et du Sud et, d'autre part, l'Afrique de l'Ouest et du centre. En Afrique subsaharienne, le principal mode de transmission du VIH reste la transmission hétérosexuelle, suivie de la transmission de la mère à l'enfant. Dans cette région du monde, les femmes sont plus infectées par le VIH que les hommes et représentent 58 % de la population des personnes infectées par le VIH. L'Objectif 6 du Millénaire pour le développement (Combattre le VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies) comprenait la cible suivante : « Enrayer la propagation du VIH/sida d'ici à 2015 et commencer à inverser la tendance actuelle », et maintenant l'objectif 3 des Objectifs du développement durable qui vise à « assurer une vie saine et promouvoir le bien-être pour tous à tout âge » appelle explicitement à la fin de l'épidémie en 2030. La stratégie accélérée de l'ONUSIDA a fixé des objectifs de diagnostic et de traitement pour 2020 et 2030, dans le but de réduire sensiblement les nouvelles infections et les décès d'ici 2030.

Épidémiologie du VIH en Afrique subsaharienne

Une bipolarisation de l'infection à VIH en Afrique subsaharienne

En 2018, l'Afrique subsaharienne est la région du monde la plus touchée par le VIH avec 25,6 millions de PVVIH, soit plus de 70 % des cas de VIH dans le monde [2,3]. En Afrique de l'Est et du Sud, 20,6 millions de personnes vivaient avec le VIH et 5,0 millions de PVVIH étaient recensées en Afrique de l'Ouest et du centre. Selon les estimations de l'ONUSIDA en 2019 sur les données de 2018, les pays les plus touchés en termes de nombre de PVVIH en Afrique subsaharienne étaient l'Afrique du Sud (7,2 millions de PVVIH), le Nigeria (1,9 million) et la Tanzanie (1, 5 million de PVVIH). La prévalence du VIH dans ces trois pays est très variable. Elle était de 18,8 % en Afrique du Sud et de 1,5 % au Nigeria en 2018 [2]. Le pays francophone le plus touché par le VIH est la Guinée équatoriale, avec une prévalence estimée à 6,5 % en 2017. À l'échelle régionale, il existe des disparités entre les pays de l'Afrique australe (Afrique du Sud, Botswana, Lesotho, Mozambique, Namibie, Swaziland, Zambie et Zimbabwe), où la prévalence estimée du

VIH dépassait 10 % en 2017, et le reste du continent qui enregistrait une prévalence du VIH variant entre 2 et 3 %. La prévalence estimée la plus élevée observée au niveau national était de 27,4 % en 2018 en Eswatini (autrefois appelé Swaziland) [2].

Une baisse globale des nouvelles infections

Depuis 1996, le nombre de nouvelles infections a baissé de 47 % dans le monde, passant de 3,4 millions en 1996 à 1,8 million en 2017. En effet, il a été noté entre 2010 et 2017 une réduction de 8 % du nombre de nouvelles infections en Afrique de l'Ouest et du centre, et de 30 % en Afrique de l'Est et du Sud. Toutefois, 6 000 nouvelles infections surviendraient chaque jour dans le monde, dont deux sur trois en Afrique subsaharienne, avec une plus forte incidence chez les jeunes femmes [2]. Les nouvelles infections à VIH surviennent principalement en Afrique du Sud, au Nigeria, en Ouganda, au Mozambique et au Kenya.

Une baisse insuffisante de la mortalité

Sur les 770 000 décès liés au VIH enregistrés en 2018 dans le monde, 470 000 (61 %) ont été recensés en Afrique subsaharienne, dont 310 000 en Afrique de l'Est et du Sud et 160 000 en Afrique de l'Ouest et du centre. La mortalité liée au VIH a considérablement baissé entre 2010 et 2018, avec des variations géographiques. En Afrique de l'Est et du Sud, le nombre de décès a diminué de 42 % contre 24 % pour l'Afrique de l'Ouest et du centre [1].

Une féminisation de l'épidémie

Selon les données de l'ONUSIDA, en juin 2019 la prévalence du VIH chez les femmes âgées de 20 à 29 ans en Afrique de l'Ouest et du centre était plus élevée que chez les hommes du même âge dans tous les pays, avec des indicateurs entre cinq et neuf fois plus élevés chez les femmes dans certains pays, notamment en Côte d'Ivoire, en Gambie et au Ghana. Toutefois, à partir de l'âge de 40-49 ans, la prévalence du VIH chez les hommes est similaire à celle des femmes, avec quelques exceptions en République démocratique du Congo, au Ghana et au Gabon, où la prévalence du VIH chez les femmes est encore presque deux fois plus élevée dans cette tranche d'âge. La différence de prévalence du VIH entre les hommes et les femmes âgés de 20 à 29 ans en Afrique de l'Ouest et du centre est plus marquée que celle observée dans les pays d'Afrique de l'Est et du Sud. Une des raisons possibles de cette différence serait le taux élevé de circoncision médicale masculine volontaire en Afrique de l'Ouest et du centre, pour laquelle il a été démontré un effet protecteur de 60 % sur la transmission du VIH entre hommes et femmes.

Enfants exposés au VIH

En 2017, dans le monde, près de 159 000 des 170 000 nouvelles infections chez les enfants seraient survenues en Afrique subsaharienne. Au Nigeria, où étaient dénombrées 23 % de ces nouvelles infections, celles des enfants n'ont diminué que de 21 % entre 2009 et 2015. En 2017, seulement 32 % des femmes enceintes vivant avec le VIH au Nigeria ont reçu des traitements antirétroviraux (ARV) [4]. La prise en charge des enfants se heurte à des difficultés, notamment un accès limité au diagnostic précoce, une faible proportion d'enfants sous traitement, un suivi à long terme insuffisant et l'émergence des résistances aux ARV.

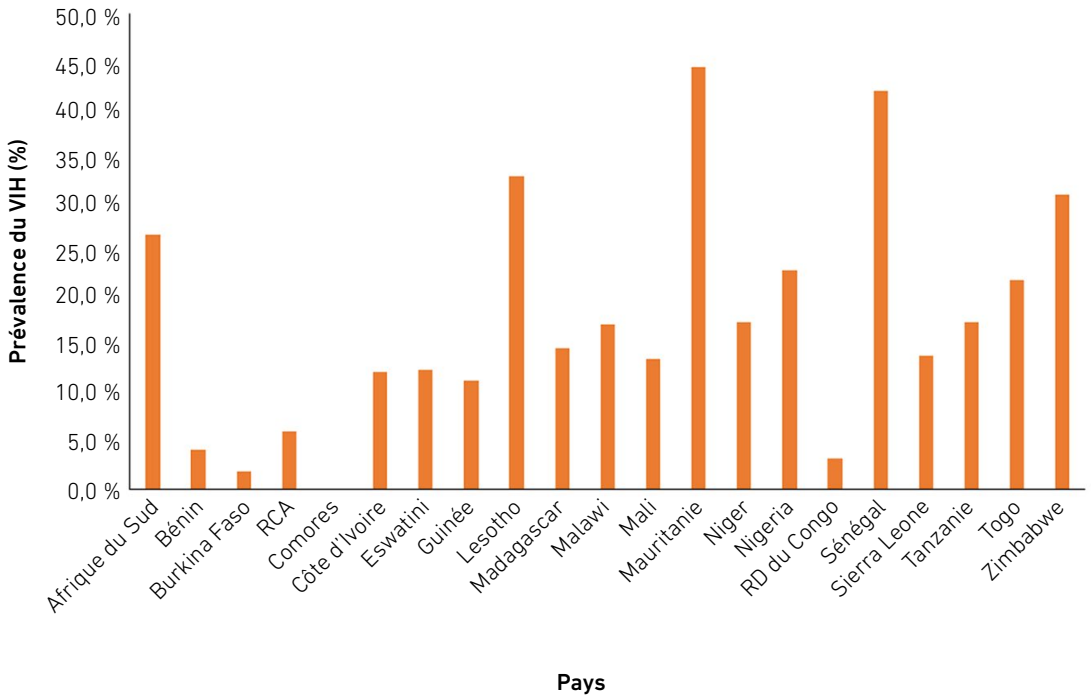
L'infection à VIH au sein des populations clés en Afrique subsaharienne

Les homosexuels, les bisexuels, les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les usagers de drogues injectables (UDI) et les professionnels du sexe, ainsi que toutes les personnes transgenres, sont socialement marginalisés, souvent criminalisés et victimes de diverses violations des droits de l'homme qui les rendent plus vulnérables au VIH. À l'instar des autres régions du monde, l'Afrique subsaharienne enregistre une prévalence élevée du VIH dans ces populations clés.

Les données concernant les professionnelles du sexe sont de plus en plus disponibles en Afrique subsaharienne, et la prévalence globale du VIH y était estimée à 24,2 % en 2017. Des prévalences dépassant 50 % ont été rapportées au Lesotho (71,9 %), au Malawi (60,0 %), en Afrique du Sud (57,7 %) et au Zimbabwe (56,2 %). Dans les pays francophones d'Afrique de l'Ouest, la prévalence du VIH était moins élevée chez les professionnelles du sexe et était estimée à 17,0 % au Niger, 13,2 % au Togo et 12,2 % en Côte d'Ivoire [2].

Chez les HSH, d'après les données disponibles pour 24 pays de la région subsaharienne, la prévalence du VIH variait entre 1,9 % au Burkina Faso et 44,4 % en Mauritanie en 2017. Presque tous les pays ont rapporté une prévalence du VIH supérieure à 10 % chez les HSH, sauf quatre pays, le Burkina Faso (1,9 %), la République démocratique du Congo (3,3 %), le Bénin (4,2 %) et la République centrafricaine (6,1 %) (*figure 1*). En 2017, seule la République démocratique du Congo a rapporté des données de prévalence du VIH chez les transgenres, estimée à 7,90 % [2]. Certains pays, comme les Comores, n'avaient pas de données disponibles sur la prévalence du VIH chez les HSH en 2017 et 2018 [2].

Figure 1 Prévalence du VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes en Afrique subsaharienne en 2017



Source : [2]

La consommation de drogues par voie injectable reste relativement faible ou mal documentée. En effet, il existe une forte stigmatisation et une criminalisation à l'endroit des UDI dans la plupart des pays de la région subsaharienne. Par ailleurs, les UDI sont difficilement accessibles et pris en compte dans les études épidémiologiques. Néanmoins, pour cette population, quelques données ont été rapportées en 2017, et la prévalence du VIH chez les UDI variait entre 2,2 % au Bénin et 46,4 % en Afrique du Sud. Les quatre pays ayant rapporté une prévalence supérieure à 10 % sont tous situés en Afrique de l'Est et du Sud : il s'agit du Burundi (10,2 %), de la Tanzanie (15,5 %), de l'Ouganda (26,7 %) et de l'Afrique du Sud (46,4 %).

Les prisonniers constituent la quatrième population clé dans la région africaine pour lesquelles les données sont disponibles. En dehors de trois pays qui rapportent des prévalences du VIH très élevées (Malawi (30 %), Mozambique (24 %) et Afrique du Sud (9,0 %)), dans presque tous les pays la prévalence du VIH reste inférieure à 2 % chez les prisonniers.

En Afrique subsaharienne, la criminalisation et la stigmatisation des relations entre personnes de même sexe, du commerce du sexe et de la possession et l'usage de drogues, ainsi que la discrimination envers ces populations clés, y compris dans le secteur de la santé, les empêchent d'accéder aux services de prévention du VIH. Le soutien effectif des gouvernements et les programmes de prévention et de traitement du VIH mis en œuvre par les communautés, proposant des services adaptés à chaque groupe, sont actuellement trop peu nombreux et trop peu étendus pour se traduire par une réduction significative des nouvelles infections. Des efforts ont été faits en matière de lutte contre les discriminations. En juin 2019, par exemple, la Haute Cour du Botswana a étudié les dispositions fondamentales des articles 164 et 167 du Code pénal du Botswana et estimé que ces articles vont à l'encontre de la Constitution en criminalisant certains actes sexuels privés. Elle a par ailleurs estimé que ces dispositions ont favorisé la discrimination et les violences envers les lesbiennes, gays, bisexuels et transgenres (LGBT) du pays. Dans le but d'atteindre l'objectif d'une réduction des nouvelles infections à VIH au sein des populations clés de 75 % d'ici à 2020, une mise à l'échelle des programmes et la création d'un environnement social et juridique propice sont nécessaires en Afrique subsaharienne, car ces populations jouent un rôle déterminant dans la dynamique de l'épidémie. Ainsi, les interventions doivent cibler ces populations clés afin de réduire la prévalence et l'incidence du VIH en Afrique subsaharienne. Par ailleurs, pour ces populations plus exposées au VIH et qui affichent des taux de mortalité et de morbidité supérieurs à ceux de la population générale, l'accès aux services appropriés, ou leur utilisation, reste nettement moins important que celui des autres groupes. Des efforts ont été faits dans de nombreux pays : au Sénégal, par exemple, la création du Centre de prise en Charge Intégrée des Addictions de Dakar (CEPIAD) a permis de proposer des produits de substitution aux UDI. Il s'agit de l'un des rares centres de prise en charge des usagers de drogues en Afrique de l'Ouest. De telles initiatives doivent se multiplier en Afrique subsaharienne.

Situation des adolescents

En 2017, 168 000 adolescents de 10 à 19 ans ont été nouvellement infectés par le VIH en Afrique subsaharienne. Parmi eux, 4 sur 5 étaient des filles, soit 139 000 [2,5]. Malgré la sensibilisation croissante au VIH/sida, l'utilisation des préservatifs reste faible chez les 15-19 ans sexuellement actifs. Au Malawi par exemple, seulement 25 % des

femmes mariées et 30 % des femmes célibataires sexuellement actives utilisaient toute forme de contraception moderne. En 2016, la prévalence du VIH chez les jeunes femmes (15-24 ans) en Afrique australe et du centre était le double de celle des jeunes hommes (3,4 % contre 1,6 %). La différence entre jeunes femmes et jeunes hommes est particulièrement frappante au Cameroun, en Côte d'Ivoire et en Guinée, où les adolescentes (15-19 ans) ont 5 fois plus de risque de contracter le VIH que les garçons du même âge [5]. En Afrique australe et de l'Est, bien que les connaissances des jeunes s'améliorent, seulement 37 % des jeunes femmes et 41 % des jeunes hommes ont une connaissance complète et correcte de la prévention du VIH. Cependant, seules 29 % des adolescentes (15-19 ans) exposées à un risque élevé de contracter le VIH ont utilisé un préservatif lors du dernier rapport sexuel, pour 44 % des adolescents. Dans la région d'Afrique de l'Ouest et du centre, les connaissances sur le VIH parmi les jeunes sont extrêmement faibles : seulement 24 % des jeunes femmes et 31 % des jeunes hommes sont capables d'afficher une connaissance complète et correcte de la prévention du VIH [6,7].

Les raisons pouvant expliquer cette prévalence du VIH élevée chez les jeunes filles sont nombreuses et complexes. Par exemple, des taux élevés de relations sexuelles, dans de nombreux pays, accroissent la vulnérabilité des jeunes femmes au VIH. Une étude réalisée en 2014 par l'ONUSIDA rapportait que les jeunes femmes sont confrontées à des niveaux plus élevés de violence physique ou sexuelle conjugale que les femmes d'autres groupes d'âge. Par ailleurs, de nombreuses jeunes femmes ne sont pas en mesure de prendre des décisions concernant leur santé sexuelle, en exigeant de leur partenaire le port du préservatif. En Afrique de l'Ouest et du centre, la violence sexuelle, en particulier contre les femmes, est couramment utilisée comme stratégie de guerre, les femmes plus jeunes étant particulièrement vulnérables. Tous ces éléments rendent compte de la surreprésentation des femmes dans la population VIH+ en Afrique subsaharienne.

Prévention du VIH en Afrique

Vers l'élimination de la transmission mère-enfant

L'épidémie du VIH reste très importante chez les enfants en Afrique subsaharienne. En 2017, près de 170 000 enfants de 0 à 14 ans ont été nouvellement infectés dans le monde, dont 90 % en Afrique subsaharienne. Dans 90 % des cas, le mode de transmission de l'infection à VIH chez l'enfant est de type vertical, transmis de la mère à l'enfant. L'élimination de la transmission mère-enfant (TME) constitue un des piliers de la lutte contre le VIH en Afrique subsaharienne. Pour réduire ou éliminer cette TME, des protocoles thérapeutiques, basés sur des résultats d'essais cliniques, ont été recommandés par l'OMS. Les premiers essais thérapeutiques ont été menés par des équipes françaises, avec l'essai DITRAME ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la zidovudine chez les femmes enceintes au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire [8], suivi de HIV-NET 012 ayant évalué l'efficacité de la névirapine monodose chez les femmes enceintes en Ouganda [9]. En raison des mutations de résistance virale décrites avec la monothérapie, notamment avec la névirapine [10], la monothérapie a été progressivement remplacée par la bithérapie, puis la trithérapie ARV. Depuis 2017, l'OMS recommande chez les femmes enceintes une trithérapie ARV quels que soit le taux de CD4 et le stade clinique OMS, dans l'optique de l'élimination de la TME du VIH. Le défi majeur pour cette élimination reste la faible couverture en traitement ARV chez la femme enceinte,

notamment en Afrique de l'Ouest et du centre, malgré les progrès observés. En Afrique de l'Est et Sud, cette couverture était estimée à 92 % en 2018, alors qu'en Afrique de l'Ouest et du centre, elle était estimée à 59 %. Des résultats encourageants ont été rapportés en Afrique australe. Ainsi, le Botswana et l'Afrique du Sud ont rapporté que plus de 90 % des femmes enceintes vivant avec le VIH ont initié un traitement efficace. Par ailleurs, près de 100 % des femmes enceintes au Zimbabwe, au Malawi et en Zambie connaissent leur statut VIH.

Prévention des infections opportunistes

La prévention des infections opportunistes chez les patients atteints du VIH est importante car, en Afrique subsaharienne, la majorité des patients sont dépistés tardivement, avec des taux de lymphocytes T CD4 bas, souvent inférieurs à 200 cellules/mm^3. Or, toutes les infections et les tumeurs malignes liées au VIH augmentent en fréquence et en gravité avec la baisse du nombre absolu de CD4. En Afrique subsaharienne, la tuberculose, la méningite à cryptocoques et la pneumonie à pneumocoques continuent d'être les principales causes de mortalité chez les PVVIH et font l'objet de directives actualisées de l'OMS. Les premiers essais thérapeutiques pour la prévention des infections opportunistes ont été menés en Côte d'Ivoire dans les années 2000. Dans une méta-analyse menée en 2015, la prophylaxie au cotrimoxazole a réduit les taux de mortalité (rapport de risque 0,40, IC95 % [0,26-0,64]) lorsqu'elle est initiée chez des sujets ayant un taux de CD4 < 350 cellules/mm^3 avec un traitement ARV [11]. En Afrique, la prophylaxie par le cotrimoxazole, même initiée à un taux de CD4 > 350 cellules/mm^3 sans traitement ARV, réduit la mortalité (RR = 0,50 ; IC95 % [0,30-0,83]) et le paludisme (0,25, IC 95 % [0,19-0,57]). Ainsi, la prophylaxie au cotrimoxazole doit être initiée indépendamment de la numération des CD4 en Afrique subsaharienne, où la prévalence et l'incidence des maladies infectieuses sont élevées. L'efficacité du cotrimoxazole a été démontrée dans la prévention des infections opportunistes ; il est utilisé depuis les débuts de la riposte au VIH pour prévenir les infections telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et réduire la mortalité associée au VIH en cas de faible numération des CD4 [12,13]. La question de l'arrêt éventuel du cotrimoxazole est discutée, mais il présente des avantages dans la prévention du paludisme.

Vingt-six années après le premier texte de l'OMS et malgré les évidences scientifiques solides sur l'efficacité de la prophylaxie de la tuberculose par l'isoniazide (TPI), l'application de cette recommandation reste faible [14,15]. Des efforts ont été menés pour en optimiser la mise en œuvre, mais beaucoup reste à faire. En 2017, 15 des 30 pays fortement touchés par la tuberculose et le VIH ont indiqué avoir une offre de traitement préventif contre la tuberculose aux PVVIH, contre 9 en 2015. En Afrique, seuls 13 pays ont déclaré inclure le TPI dans la liste des interventions à offrir aux PVVIH en 2017. Parmi ces derniers, la couverture en TPI des PVVIH nouvellement enrôlées dans les centres de prise en charge variait de 1 % (Eswatini) à 53 % (Afrique du Sud) [16]. Plusieurs barrières à une mise en œuvre optimale du TPI ont été identifiées, l'un des obstacles majeurs étant la crainte qu'une chimioprophylaxie mal appliquée favorise l'émergence de résistances.

En 2017, l'implémentation de ces deux interventions restait relativement faible en Afrique : 69 % pour la prise prophylactique de cotrimoxazole et 13 % seulement pour l'usage de l'isoniazide prophylactique [17].

Autres moyens de prévention du VIH en Afrique subsaharienne

Un traitement efficace avec des médicaments ARV permet de contrôler la charge virale au niveau de l'individu et de la communauté, afin que les PVVIH puissent jouir d'une vie saine et pour réduire le risque de transmission du virus. Malgré les progrès scientifiques sur les modes de transmission du VIH, sa prévention et son traitement, ainsi que des années d'efforts considérables de la part de la communauté mondiale de la santé et des principales organisations gouvernementales et de la société civile, trop de PVVIH ou personnes vulnérables au VIH n'ont toujours pas accès à la prévention, aux soins et aux traitements. Il existe plusieurs stratégies pour prévenir la transmission du VIH, notamment la circoncision masculine, avec des résultats probants issus des travaux des équipes françaises en Afrique du Sud [18,19], au Kenya et en Ouganda ; la prophylaxie post-exposition, le traitement comme moyen de prévention, la prévention de la TME du VIH et la prophylaxie préexposition (PrEP). Concernant la PrEP, les données restent limitées. En 2015, l'Afrique du Sud est devenue le premier pays de la région à adopter la PrEP pour protéger les personnes VIH-négatives avant toute exposition potentielle au virus. Un mois plus tard, le Kenya a fait de même, en particulier auprès des jeunes femmes et des filles des zones à forte incidence. Le Zimbabwe a depuis commencé aussi à mettre en œuvre la PrEP [20]. Des études pilotes sont en cours, notamment chez les HSH et les travailleuses du sexe. Au Bénin, dans une étude pilote chez les travailleuses du sexe, l'adhésion à la PrEP était faible et diminuait avec le temps, passant de 78,4 % à 56,7 % ($p < 0,0001$) entre 2015 et 2016. Au cours des 250,1 personnes-années de suivi parmi les initiateurs de la PrEP, deux séroconversions ont été observées (incidence de 0,8/100 personnes-années (IC 95 % [0,3-1,9/100 personne-années]). Les deux cas de séroconversion avaient cessé d'utiliser la PrEP pendant au moins six mois avant d'être diagnostiqués infectés par le VIH [21].

Accès et barrières au traitement

Disponibilité des ARV en progression et couverture en traitement ARV par région

L'accès à la thérapie ARV s'est nettement amélioré, surtout en Afrique de l'Est et du Sud, où environ 13 millions de PVVIH ont été mises sous traitement, soit 66 % des PVVIH [2]. En revanche, beaucoup d'efforts restent à fournir en Afrique de l'Ouest et du centre, qui compte 20 % de toute la population infectée par le VIH et où seuls 2,4 millions [2,1 millions – 2,5 millions] de PVVIH ont eu accès à un traitement ARV, soit une couverture estimée à 40 % [25 – 55 %]. La prise en charge des enfants reste insuffisante. La région Afrique de l'Ouest et du centre concentre 25 % des enfants vivant avec le VIH et 38 % des nouvelles infections chez les nouveau-nés et les enfants âgés de 0 à 14 ans [2]. Le diagnostic précoce est insuffisant (seuls 20 % des nourrissons exposés au VIH sont testés pour le VIH avant l'âge de huit semaines). La région de l'Afrique de l'Ouest et du centre présente le taux de couverture de traitement pédiatrique le plus bas dans le monde, avec seulement 28 % des 540 000 enfants de 0-14 ans estimés vivant avec le VIH ayant accès à un traitement ARV. Le *tableau 1* résume la couverture en traitement ARV en 2018.

Tableau 1 Couverture en traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne en 2018

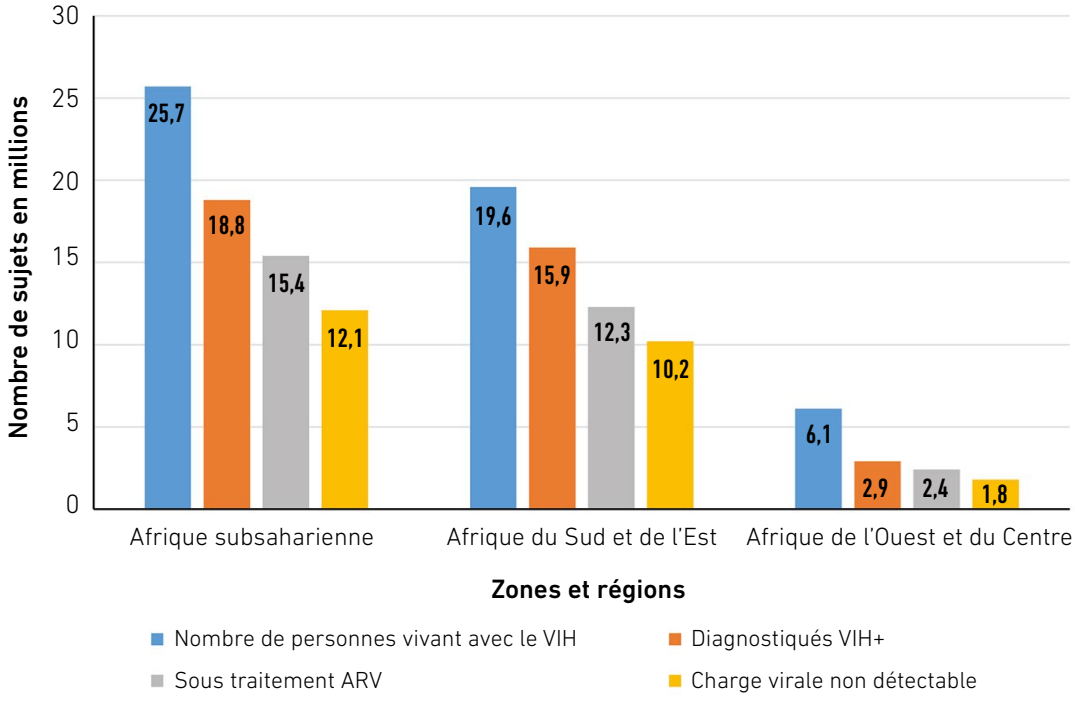
	Afrique de l'Ouest et du centre	Afrique du Sud et de l'Est
Adulte > 15 ans	53 %	67 %
Enfant < 15 ans	28 %	62 %
Femmes enceintes	50 %	92 %
Toutes les populations	51 %	67 %

Source : [2]

Cascade de la prise en charge du VIH

La *figure 2* présente les données disponibles sur la cascade du VIH en Afrique subsaharienne. Sur les 25,7 millions de PVVIH en 2017, seules 71 % ont été diagnostiquées. Parmi elles, 81 % étaient sous traitement et 79 % étaient en suppression virale. Il existe des disparités dans les deux grandes régions, avec une couverture en traitement ARV plus élevée en Afrique du Sud et de l'Est qu'en Afrique de l'Ouest et du centre. Selon un rapport publié en 2016 par Médecins sans Frontières, plusieurs raisons peuvent expliquer ce retard. La première est le manque de volonté politique et de leadership, très probablement lié à la faible prévalence du VIH dans cette région et faisant ainsi du VIH un problème non prioritaire et disposant de financements de la communauté internationale. Cette faible prévalence est en partie responsable d'une stigmatisation et d'une discrimination importantes vis-à-vis des PVVIH et des populations clés, qui ont un accès limité aux soins [22]. La deuxième raison est la faiblesse du système de santé, mise en

Figure 2 Cascade des soins dans la prise en charge du VIH en 2017 en Afrique subsaharienne



Source : données ONUSIDA.

évidence au moment des épidémies de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest et en République démocratique du Congo. La troisième raison est l'inadéquation totale du modèle de soins proposé. En effet, peu de pays de cette région proposent un modèle de prise en charge différenciée des ARV par les organisations communautaires, comme recommandé par l'OMS.

Conclusion

Malgré ces difficultés d'accès au traitement et les moyens de prévention limités, il y a eu des succès importants et des signes encourageants observés dans presque tous les pays d'Afrique subsaharienne. La lutte contre le VIH repose sur un programme vertical qui a certes été critiqué mais a renforcé quelques éléments constitutifs du système de santé. De nouveaux efforts mondiaux ont été déployés pour lutter contre l'épidémie, en particulier au cours de la dernière décennie. Le nombre de nouvelles infections par le VIH a diminué au fil des ans et l'élimination de la transmission mère-enfant semble possible. En outre, le nombre de PVVIH qui reçoivent un traitement dans les pays à ressources limitées a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie. Cependant, presque aucun pays africain n'a atteint les 3*90 de l'ONUSIDA. Malgré ces objectifs fixés par la communauté internationale pour mettre fin à l'épidémie du VIH, un récent examen de l'état de l'épidémie a conclu que le monde, et tout particulièrement l'Afrique de l'Ouest et du centre, n'est pas sur la bonne voie pour y parvenir [2]. En outre, les dépenses mondiales consacrées à la lutte contre le VIH en Afrique subsaharienne ont culminé en 2013 et sont en train de nettement baisser, compromettant tous les efforts de lutte contre le VIH. Cette situation épidémiologique, ainsi que les stratégies de prise en charge, ne pourraient s'améliorer sans le renforcement des stratégies de plaidoyer pour maintenir les financements.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] La banque mondiale. Data bank. Indicateurs du développement dans le monde. [Internet] https://databank.banquemondiale.org/reports.aspx?source=2&country=SSF

[2] ONUSIDA. Fiche d'information 2019 – Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida. [Internet] https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet

[3] Dwyer-Lindgren L, Cork MA, Sligar A, *et al.* Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. *Nature* 2019;570:189-93.

[4] Olakunde BO, Adeyinka DA, Olawepo JO, *et al.* Towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV in Nigeria: A health system perspective of the achievements and challenges. *Int Health* 2019;11:240-9.

[5] UNAIDS 2016. Guidance. HIV prevention among adolescent girls and young women. Putting HIV prevention among adolescent girls and young women on the Fast-Track and engaging men and boys. [Internet] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_HIV_prevention_among_adolescent_girls_and_young_women.pdf

[6] UNAIDS/ONUSIDA/OMS. Les jeunes et le VIH/SIDA. Une solution à la crise. 2002. [Internet] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/youngpeoplehivaids_fr_0.pdf

[7] United Nations Children's Fund. Synthesis report of the rapid assessment of adolescent and HIV programme in five countries: Botswana, Cameroon, Jamaica, Swaziland and Zimbabwe. 2015. [Internet] http://www.youngpeopleandhiv.org/files/ALL_IN_Adolescents_Synthesis_Report_5_Countries_Dec2015.pdf

[8] Dabis F, Msellati P, Meda N, *et al*. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: Adouble-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. DIminution de la Transmission Mère-Enfant. *Lancet* 1999;353:786-92.

[9] Guay LA, Musoke P, Fleming T, *et al*. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.

[10] Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, *et al*. Ghent Group on HIV in Women and Children. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: A meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007;36:1009-21.

[11] Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, *et al*. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2015;2(4):e137-50.

[12] Anglaret X, Chêne G, Attia A, *et al.* Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: A randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999;353:1463-8.

[13] Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, *et al.* Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1469-75. Erratum in: *Lancet* 1999;353:2078.

[14] Gupta S, Granich R, Date A, *et al.* Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 highburden countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1149-58.

[15] Getahun H, Granich R, Sculier D, *et al*. Implementation of isoniazid preventive therapy for people living with HIV worldwide: Barriers and solutions. *AIDS* 2010;24 Suppl5:S57-65.

[16] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. [Internet] https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

[17] Date AA, Vitoria M, Granich R, *et al.* Implementation of co-trimoxazole prophylaxis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV. *Bull World Health Organ* 2010; 88:253-9. [Internet] https://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/09-066522.pdf?ua=1

[18] Auvert B, Taljaard D, Rech D, *et al.* Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: Evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med* 2013;10:e1001509.

[19] Lissouba P, Taljaard D, Rech D, *et al.* Adult male circumcision as an intervention against HIV: An operational study of uptake in a South African community (ANRS 12126). *BMC Infect Dis* 2011;11:253.

[20] UNAIDS. Ending AIDS. Progresss towards the 90-90-90 targets. 2017. [Internet] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf

[21] Mboup A, Béhanzin L, Guédou FA, *et al*. Early antiretroviral therapy and daily pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers in Cotonou, Benin: A prospective observational demonstration study. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25208.

[22] Médecins sans Frontières, Out of focus. How millions of people in West and Central Africa are left out in the global response, April 2016. [Internet] https://msfaccess.org/out-focus-how-millions-people-west-and-central-africa-are-being-left-out-global-hiv-response

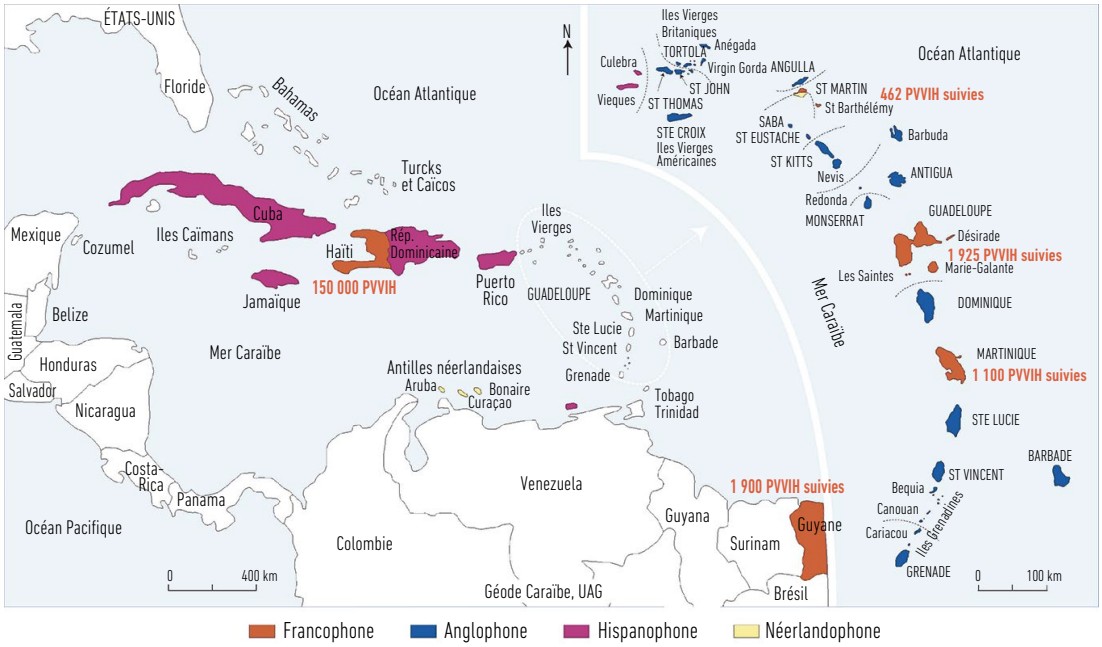
Infection VIH dans la région caraïbe

André Cabié

Introduction

La région caraïbe comprend les grandes Antilles au nord et les petites Antilles à l'est de la mer des Caraïbes. Le plateau des Guyanes, au nord-est de l'Amérique du Sud, entre le Venezuela et le Brésil, est souvent associé à la région caraïbe. Les populations habitant ces régions sont d'origines multiples, conséquences de la colonisation européenne, de la déportation des esclaves depuis l'Afrique subsaharienne et de migrations ultérieures. Les principales langues parlées sont l'espagnol, l'anglais, le français, le néerlandais, le portugais et le créole. Les pays francophones sont la République d'Haïti et les territoires français des Antilles (Saint-Martin, Saint-Barthélemy, la Guadeloupe et la Martinique) et des Guyanes (la Guyane française). Dans la suite de ce chapitre, nous ne traiterons que des particularités de la prise en charge dans ces territoires francophones (*figure 1*).

Figure 1 Pays, territoires et langues de la Caraïbe, 2018



Les Antilles sont exposées à des risques naturels pouvant conduire à la destruction de tout ou partie des infrastructures des îles. En 2010, un séisme en Haïti a causé plus de 100 000 morts et la destruction de la plupart des infrastructures de la capitale, Port-au-Prince ; en 2016, l'ouragan Matthew, toujours en Haïti, a provoqué la mort de plus de 600 personnes et des dégâts matériels considérables, et en 2017 l'ouragan Irma à atteint Saint-Martin et Saint-Barthélemy, détruisant la plupart des habitations à Saint-Martin [1].

Ces catastrophes naturelles ont un impact majeur sur l'organisation de la lutte contre le VIH dans les territoires touchés : interruption pendant plusieurs semaines ou mois de la dispensation des antirétroviraux, des antituberculeux et autres traitements, désorganisation des dispositifs de prise en charge et d'aide aux personnes…
Bien que situés dans une même zone géographique, ces territoires sont très différents (*tableau 1* et *figure 1*). Haïti est le pays le plus pauvre du continent américain, classé 168 sur 189 selon l'indice de développement humain des Nations unies. À l'inverse, les territoires français connaissent un développement économique supérieur à celui des pays voisins, même s'il est inférieur à celui de la France métropolitaine.

Tableau 1 Caractéristiques géographiques des territoires francophones des Antilles et des Guyanes

Territoire	Haïti	Saint-Martin	Guadeloupe	Martinique	Guyane
Pays	République d'Haïti	France	France	France	France
Superficie (km²)	27 750	92	1 434	1 128	83 856
Population (habitants)	11 912 000	35 100	400 200	383 100	270 000
Statut administratif	-	Collectivité d'outre-mer	Département et région d'outre-mer	Département et région d'outre-mer	Département et région d'outre-mer

Caractéristiques épidémiologiques

Selon les données de l'ONUSIDA pour la région caraïbe en 2017, 49 % des nouvelles infections et 47 % des décès associés au sida sont survenus en Haïti. Le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est estimé à 150 000 et le nombre de nouvelles infections à 7 600 en 2017 (soit un taux d'incidence de 0,73 [0,54-0,95] pour 1 000 habitants). Selon l'Enquête Mortalité, Morbidité et Utilisation des Services 2016-2017 (Emmus VI), la prévalence de l'infection à VIH était de 2 % [1,7-2,3] chez les adultes (2,3 % chez les femmes, 1,6 % chez les hommes) et de 1 % chez les jeunes de 15 à 24 ans. Dans cette même enquête, 85 % des personnes interrogées avaient une bonne connaissance de la maladie et de ce qu'il faut faire pour éviter d'être infecté, mais seuls 28 % des femmes et 12 % des hommes avaient effectué un test de dépistage au cours de la période 2016-2017.
La Guyane française, la Guadeloupe avec Saint-Martin et Saint Barthélemy, et la Martinique sont, par ordre de prévalence décroissante, les territoires français les plus touchés par l'infection à VIH (*figure 1*). Les taux de découverte de nouvelles infections à VIH, les taux d'incidence du VIH et les taux de prévalence du VIH non diagnostiqué y sont les plus élevés de France [2]. Les caractéristiques des files actives dans les territoires français en 2018 sont indiquées au *tableau 2*. Saint-Martin et la Guyane française présentent des caractéristiques communes : une transmission à large prédominance hétérosexuelle, une forte proportion de personnes étrangères, souvent en situation irrégulière, et une proportion élevée de diagnostics du VIH à un stade avancé. En Guyane, 45 % des infections chez les hommes sont attribuables à des rapports sexuels tarifés. Dans l'Ouest guyanais, séparé du Surinam par le fleuve Maroni, le nombre de nouvelles infections à VIH augmente régulièrement, dans un contexte d'éloignement sur le fleuve, de

circulation intense du virus au Surinam où moins de la moitié des personnes infectées sont traitées, et de difficultés de continuité des soins. En Guadeloupe et en Martinique, la proportion de personnes étrangères infectées par le VIH est moindre et celle des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) plus importante (les HSH représentent, respectivement, 15 % et 30 % des files actives en Guadeloupe et en Martinique) ; la proportion de diagnostics à un stade avancé y est plus importante qu'en France métropolitaine [3].

Tableau 2 Caractéristiques des files actives dans les territoires français des Antilles et des Guyanes en 2018

	Saint-Martin	Guadeloupe	Martinique	Guyane
Effectifs	462	1 525	1 105	1 903
Sexe				
Femmes, %	55,0	41,2	37,4	53,7
Âge médian [Q1-Q3]	53 [44-61]		53 [43-60]	44 [36-55]
Naissance en France, %	22,1	61,5	84,1	13,7
Mode de transmission du VIH, %				
Hétérosexuel	85,3	75,1	66,8	91,9
HSH	7,6	17,1	29,1	1,7
UDIV	< 0,1	1,5	1,5	0,2
Autre	7,0	6,3	2,6	6,2
Durée infection VIH, années	13 [7-20]		13 [6-22]	9 [3-15]
VHB (Antigène HBs), %	2,6	3,2	2,0	3,2
VHC (Anticorps anti-VHC), %	2,0	4,1	3,9	1,0
Lymphocytes CD4 > 500/mm^3, %	59,9		67,7	56,7
ARN VIH < 50/mm^3, %	81,8		85,4	81,0
Traitement antirétroviral en cours, %	94,2	95,0	96,3	91,2
Succès thérapeutique, %	87,1	92,5	93,0	94,7

HSH : homme ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. UDIV : usager de drogues par voie intraveineuse. Succès thérapeutique : ARN VIH < 50 copies/ml après 6 mois de traitement.
Sources : Corevih Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy, Corevih Martinique et Corevih Guyane.

Manifestations cliniques et infections opportunistes

Dans les territoires français, malgré une activité de dépistage importante (taux de dépistage et taux de positivité les plus élevés de France), 30 % des nouveaux diagnostics d'infection à VIH concernent des patients à un stade avancé (stade sida ou CD4 < 200/mm^3). Aux Antilles françaises, les infections opportunistes les plus fréquentes sont la candidose œsophagienne, la pneumocystose et la toxoplasmose cérébrale. Le diagnostic et la prise en charge de ces infections ne présente aucune particularité. La tuberculose est observée le plus souvent chez des personnes d'origine haïtienne.

En Haïti, la **tuberculose** et les diarrhées infectieuses sont les infections les plus souvent révélatrices de l'infection à VIH. En 2017, l'incidence de la tuberculose en Haïti était la plus élevée de tout le continent américain, avec un taux d'incidence annuelle globale estimé à 189 [139-229] pour 100 000 habitants, et à 27 [20-34] pour 100 000 habitants pour la co-infection VIH et tuberculose. La prévalence de l'infection à VIH chez les personnes atteintes de tuberculose était de 20 %, et le risque de développer une tuberculose maladie était, chez les PVVIH, supérieur à 30 %. Cette situation épidémiologique justifie les recommandations des autorités de santé haïtiennes de prescrire un traitement prophylactique par isoniazide pour au moins 36 mois ou à vie chez les adultes, et pour au moins 6 mois chez les enfants, après élimination d'une tuberculose-maladie.
En Guyane, l'**histoplasmose** disséminée et la tuberculose constituent les infections opportunistes les plus fréquentes. L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* représente la première cause de décès associé au sida [4]. La fréquence de cette infection fongique a longtemps été sous-estimée en raison d'un manque de capacité diagnostique. À Cayenne, entre 1992 et 2011 l'amélioration des capacités diagnostiques a permis de diagnostiquer davantage de cas d'histoplasmose (multiplication par trois de l'incidence) et de diviser par quatre la mortalité précoce. Chez les PVVIH hospitalisés pour fièvre à Cayenne entre 2008 et 2010, on retrouvait une histoplasmose disséminée dans 40 % des cas si les CD4 étaient inférieurs à 200/mm^3 et dans 85 % des cas s'ils étaient inférieurs à 50/mm^3 [5]. Les facteurs de risque de survenue de l'histoplasmose sont une lymphocytose CD4 inférieure à 200 par mm^3, un nadir de CD4 inférieur à 50/mm^3 et un traitement antirétroviral institué depuis moins de 6 mois [6]. Comme en Guyane française, l'histoplasmose disséminée est une cause majeure de décès associés au sida sur le plateau des Guyanes (Surinam, Guyana), dans tout le bassin amazonien et dans d'autres pays d'Amérique du Sud [7].
À partir d'un réservoir animal (chauves-souris) et dans un milieu tempéré et humide, l'homme se contamine en inhalant des spores issues des déjections desséchées des animaux. Après leur transformation en levures, les histoplasmes se multiplient dans les macrophages. Au cours de l'infection à VIH, l'histoplasmose disséminée peut être la conséquence d'une réactivation ou d'une primo-infection. Le tableau clinique est celui d'une infection disséminée ressemblant à la tuberculose : fièvre, amaigrissement, atteinte pulmonaire et hépatosplénique. Les atteintes cutanéo-muqueuses (papules ombiliquées, lésions muqueuses ulcérées ou bourgeonnantes) et digestives (diarrhée chronique, hémorragies digestives) sont fréquentes et peuvent orienter le diagnostic. Une atteinte du système nerveux central et des méninges est possible. La radiographie de thorax montre habituellement un syndrome interstitiel bilatéral. Une pancytopénie est habituelle. Elle est fréquemment associée à une élévation des transaminases, des LDH et de la ferritinémie.
Le diagnostic repose sur les examens mycologiques (examen direct et culture) à partir de prélèvements sanguins (leucoconcentration), cutanés, muqueux, médullaires (myéloculture) ou pulmonaires (liquide de lavage bronchoalvéolaire). La sérologie manque de sensibilité chez ces patients immunodéprimés. Un test de détection d'antigène (sang, urines, liquide cérébro-spinal), très sensible, est disponible uniquement aux États-Unis. Il est actuellement évalué dans plusieurs pays d'Amérique du Sud.
Dans les formes disséminées graves, le traitement de première intention est l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j et 5 mg/kg en cas d'infection du système nerveux central) pendant 1 à 2 semaines, 6 semaines pour les formes neurologiques. Un relais oral par itraconazole solution à jeun (à raison de 200 mg × 3/j pendant 3 j, puis

200 mg × 2/j pendant au moins 1 an) doit ensuite être institué. Dans les formes modérées, un traitement par itraconazole peut être institué d'emblée.

Organisation de la prévention, du dépistage et de la prise en charge

Dans les Antilles françaises, territoires insulaires de superficie réduite, la prise en charge est concentrée dans les centres hospitaliers, alors qu'en Guyane ou en Haïti la prise en charge des populations isolées ou rurales nécessite la mise en place d'une offre de soins décentralisée dans des structures de soins primaires offrant à la fois prévention, dépistage et prise en charge avec un support communautaire. Ces centres sont rattachés à des centres de référence comme le centre hospitalier de Cayenne en Guyane ou les centres Gheskio en Haïti (cf. *infra*).

Territoires français des Antilles et des Guyanes

Dans les territoires français des Antilles et des Guyanes, l'organisation de la prévention, du dépistage et de la prise en charge est conforme à l'organisation nationale française. Chaque territoire dispose de plusieurs centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles, financés par les Agences régionales de santé. Les prophylaxies préexposition et post-exposition, prises en charge par l'Assurance maladie, sont accessibles dans tous les territoires, dans les CeGIDD ou dans d'autres structures hospitalières. Les PVVIH bénéficient du système de soins français : prise en charge à 100 % du dépistage, du traitement et du suivi des infections virales chroniques (VIH, VHB et VHC) et de leurs complications, accès à des programmes d'éducation thérapeutique, discussion des prises en charges complexes en réunion de concertation pluridisciplinaire, recommandations nationales de prise en charge régulièrement actualisées.
La mesure de la charge virale et des lymphocytes CD4, les tests de résistances génotypiques, la recherche de l'allèle HLA B*5701, les dosages pharmacologiques sont accessibles en routine. Les actions menées dans chaque territoire sont coordonnées par un Comité de coordination de la lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le virus de l'immunodéficience humaine (Corevih). À la fin des années 2000, la prise en charge des PVVIH était moins performante dans les territoires français des Antilles et de la Guyane que dans le reste de la France : moins de personnes traitées et succès virologique inférieur de 5 à 10 %. À la fin des années 2010, 95 % ou plus des PVVIH de ces territoires sont traités, avec un contrôle virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) chez 95 % d'entre eux.

Haïti

Malgré la succession des catastrophes naturelles et des crises politico-sociales, la très grande pauvreté et le manque d'infrastructures, la prévalence du VIH dans la population générale en Haïti est passée de 6,3 % en 1993 à 2 % en 2017 ; 65 % des adultes vivant avec le VIH et 70 % des femmes enceintes infectées reçoivent un traitement antirétroviral. L'organisation de la lutte est coordonnée par le ministère de la Santé publique et des populations, à travers un plan national de lutte contre le sida

dont le financement repose sur l'aide internationale (Fonds mondial, Pepfar…) et les organisations non gouvernementales internationales (plus de 10 000 présentes en Haïti). En 2019, le traitement antirétroviral est indiqué chez tous les PVVIH et dispensé gratuitement. Le traitement recommandé est l'association de deux analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse et d'un troisième agent. Ce troisième agent est l'éfavirenz, en cours de remplacement par le dolutégravir. Les mesures de la charge virale et des lymphocytes CD4 sont recommandées pour le suivi du traitement. La prophylaxie post-exposition est accessible, ce qui n'est pas encore le cas de la prophylaxie préexposition.

Dans les faits, à Port-au-Prince puis dans les provinces haïtiennes, les avancées décisives ont été menées par une structure privée fondée par des médecins haïtiens en 1982 : le Groupe haïtien d'étude de la maladie de Kaposi et des infections opportunistes (Gheskio) [8]. Le modèle proposé était d'associer la recherche opérationnelle, la formation et les soins pour la prise en charge des PVVIH. Après la description des premiers cas de sida observés en Haïti, le groupe a démontré que les modes de transmission du VIH étaient les mêmes chez les Haïtiens que chez les autres, conduisant les *Centers for Disease Control* américains à retirer les personnes de nationalité haïtienne des groupes à risques du sida. Les travaux menés par le Gheskio ont permis d'arrêter, en 1986, les transfusions pratiquées avec du sang provenant de donneurs rémunérés (49 % des femmes vivant avec le VIH avait été contaminées par une transfusion de sang provenant de ces donneurs), de démontrer l'intérêt du traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les personnes vivant avec le VIH, d'apporter la preuve qu'il était possible d'utiliser efficacement des traitements antiviraux dans les pays les plus pauvres, de réviser les recommandations d'initiation de traitement antirétroviral de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et de montrer que le traitement antirétroviral débuté le jour du diagnostic de l'infection par le VIH permettait d'augmenter le maintien dans les soins [8]. Face à l'afflux croissant de patients, le Gheskio a développé un modèle de soins primaires intégrant *counseling*, dépistage et traitement. À la demande du ministère de la Santé publique et des populations, ce modèle a été étendu à l'ensemble du territoire haïtien. L'offre réelle de prise en charge n'est cependant pas homogène sur tout le territoire.

En combinant toujours la recherche, la formation et les soins, le Gheskio a su s'adapter aux progrès techniques (construction d'un laboratoire de microbiologie) et faire face à de nouveaux défis : séisme, choléra, tuberculose multirésistante…

Particularités des populations touchées, clés ou vulnérables

Les personnes vivant avec le VIH

Dans les territoires français, l'enquête Vespa 2 de 2011 a mis en évidence des caractéristiques socio-économiques marquées par de faibles taux d'activité professionnelle (malgré l'importance de l'emploi non déclaré), des revenus faibles et des niveaux élevés de restrictions alimentaires par manque d'argent, sans amélioration depuis l'enquête Vespa de 2003 [9]. En Haïti, la pauvreté extrême et la précarité sociale d'une grande partie de la population constituent un frein au dépistage et au maintien dans les soins. Certains programmes associent un support alimentaire et financier au traitement antirétroviral.

La non-divulgation de la maladie aux proches reste un phénomène fréquent aux Antilles et en Guyane, sans changement depuis 2003 : elle concerne 25 % des cas en Guadeloupe et 35 % à Saint-Martin [9], témoignant de la persistance d'une forte stigmatisation des PVVIH. En effet, tant en Haïti que dans les territoires français, malgré la nette amélioration des connaissances sur l'infection à VIH dans les populations, la stigmatisation et la discrimination, renforcées par des croyances religieuses ou magico-religieuses, constituent un obstacle à la prévention, au dépistage, à l'entrée et au maintien dans les soins. Le maintien dans les soins est un enjeu majeur pour atteindre l'objectif d'interrompre la transmission du VIH. Dans les territoires français, les Corevih coordonnent des programmes de rappel des personnes en rupture de soins. En Haïti, un programme communautaire associe le rappel téléphonique et les visites à domicile pour aider les personnes à rester dans les soins.

Les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH)

Si, dans la plupart des pays de la Caraïbe l'homosexualité est interdite et réprimée, ce n'est le cas ni en Haïti ni dans les territoires français. En Haïti, la séroprévalence du VIH chez les HSH était de 12,9 % en 2014. Cependant, 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 (y compris la prophylaxie préexposition), au dépistage et aux soins.

Populations difficiles d'accès

Alors que les populations urbaines et périurbaines ont accès à des structures offrant prévention, dépistage et traitement, ce n'est pas le cas de populations isolées en Guyane ou en Haïti. En Guyane, l'épidémie est très active dans les populations vivant au bord des fleuves. Les piroguiers du Maroni sont particulièrement exposés et contribuent à la dissémination de l'épidémie. Dans ces populations, le niveau de méconnaissance du VIH est élevé, en partie responsable de la stigmatisation des PVVIH [10]. Le diagnostic y est encore plus tardif que sur la côte urbanisée et le maintien dans les soins est difficile [11]. Le dépistage, nécessairement « hors les murs », repose sur l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique et est souvent complexe à organiser.

Populations marginales et précaires

Aux Antilles et en Guyane, l'usage de drogues par voie injectable est exceptionnel. En revanche, l'usage de crack inhalé s'observe, en particulier dans des populations en très grande précarité, sans logement et sans ressources, vivant en zone urbaine ou péri-urbaine. Ces populations cumulent les risques d'infections sexuellement transmissibles et d'infections virales chroniques : relations sexuelles avec consommation de drogues, échange de relations sexuelles contre de la drogue, partage de matériel d'inhalation, promiscuité. La prévalence du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles (IST) est très élevée dans ces populations. Si des actions « hors les murs » permettent de dépister les IST et de traiter les IST bactériennes, la prise en charge des infections virales chroniques est beaucoup plus difficile (entrée et maintien dans les soins). La mise en place d'un programme spécifique de dépistage, diagnostic et traitement des IST et infections virales chroniques en direction de ces populations est nécessaire pour le contrôle de la transmission du VIH.

Conclusion

Dans les pays francophones de la Caraïbe et des Guyanes, la prise en charge thérapeutique des PVVIH a continuellement progressé depuis le début des années 2000. Les territoires français ont atteint les deux derniers objectifs de l'OMS et ONUSIDA (traitement de 95 % des personnes diagnostiquées et 95 % de contrôle virologique chez les PVVIH sous traitement antirétroviral). Le dépistage reste insuffisant et trop tardif, conduisant à la persistance d'un poids important des infections opportunistes, en particulier de la tuberculose en Haïti et de l'histoplasmose en Guyane. La baisse des ressources allouées par l'aide internationale pourrait compromettre les bons résultats observés en Haïti.

La stigmatisation des PVVIH et l'homophobie constituent des freins importants à la prévention, au dépistage, à l'entrée et au maintien dans les soins. Des interventions spécifiques en direction de populations géographiquement ou socialement isolées doivent être mises en place pour pouvoir contrôler la transmission du VIH dans ces territoires.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Daniels JP. Haiti's complex history with HIV, and recent successes. *Lancet HIV* 2019;6(3):e151-2.

[2] Marty L, Cazein F, Panjo H, *et al.* Revealing geographical and population heterogeneity in HIV incidence, undiagnosed HIV prevalence and time to diagnosis to improve prevention and care: Estimates for France. *J Int AIDS Soc* 2018;21(3):e25100.

[3] Cuzin L, Hoen B, Pugliese P, *et al*. Part et conséquences du diagnostic tardif de l'infection par le VIH aux Antilles françaises. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;(40-41):813-7.

[4] Adenis A, Nacher M, Hanf M, *et al*. HIV-associated histoplasmosis early mortality and incidence trends: From neglect to priority. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3100.

[5] Vantilcke V, Boukhari R, Jolivet A, *et al*. Fever in hospitalized HIV-infected patients in Western French Guiana: First think histoplasmosis. *Int J STD AIDS* 2014;25:656-61.

[6] Nacher M, Adenis A, Blanchet D, *et al.* Risk factors for disseminated histoplasmosis in a cohort of HIV-infected patients in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2638.

[7] Adenis AA, Valdes A, Cropet C, *et al.* Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1150-9.

[8] Pape JW, Severe PD, Fitzgerald DW, *et al*. The Haiti research-based model of international public health collaboration: The GHESKIO Centers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65 Suppl 1:S5-9.

[9] Lert F. 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 Epidémiol Hebd* 2013;(26-27):300-7.

[10] van Melle A, Parriault M-C, Basurko 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.

[11] Mosnier E, Epelboin L, Guiraud N, *et al.* Spatial dynamics and epidemiology for AIDS in remote areas in French Guiana. *AIDS Care* 2019;31:498-504.

Spécificités de la prise en charge de l'infection VIH en Asie

Laurent Ferradini, Olivier Ségéral

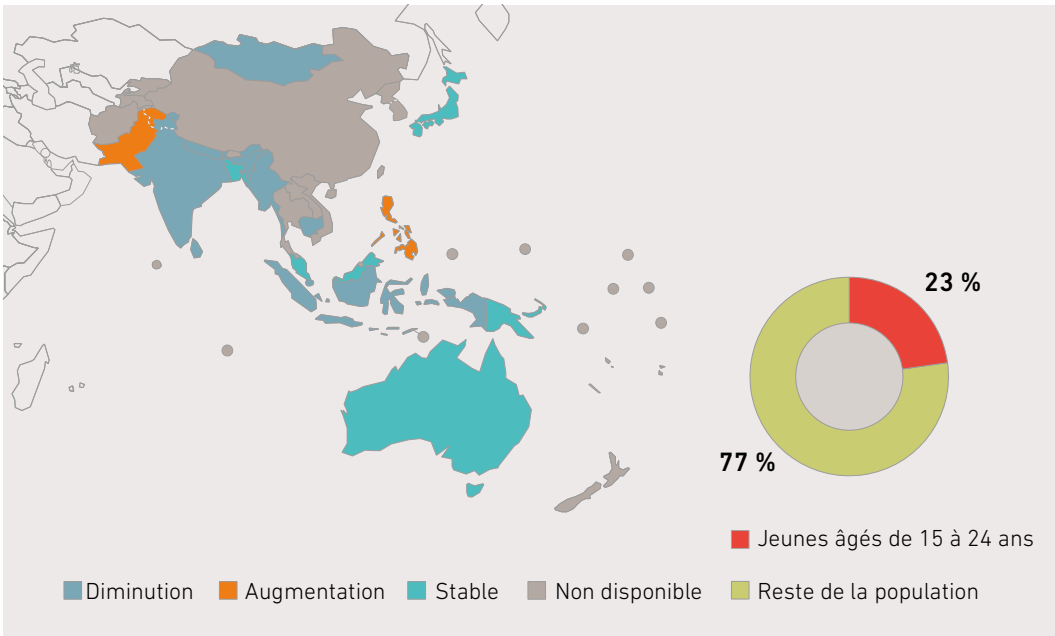
La région Asie-Pacifique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) divise la région Asie-Pacifique en deux zones géographiques : la région Asie du Sud-Est (11 pays) et la région Ouest-Pacifique (37 pays). L'ensemble représente 53 % de la population mondiale avec, selon les pays, une grande diversité dans l'accès aux soins et les déterminants de santé. Parmi les 16 objectifs de développement durable de l'OMS pour 2030, l'objectif 3 (promotion de la santé et du bien-être) est un de ceux ayant le plus progressé entre 2015 et 2017 : sur 12 cibles, 6 (mortalité maternelle, naissances accompagnées par du personnel compétent, mortalité en dessous de 5 ans, mortalité néonatale, paludisme et intoxications non intentionnelles) sont passées en zone verte, ce qui signifie que les progrès ont été suffisants pour que l'objectif de 2030 soit atteint si les progrès actuels sont maintenus. Néanmoins, l'infection à VIH et la tuberculose ne font pas partie de ces 6 cibles et restent en zone jaune, ce qui signifie que des progrès supplémentaires sont nécessaires pour atteindre les objectifs de 2030 [1].

Épidémiologie de l'infection VIH dans la région Asie-Pacifique

En 2017, on estimait à 5,2 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans la région Asie-Pacifique, les trois quarts étant concentrées dans trois pays : Chine, Inde et Indonésie, avec cependant pour chacun une prévalence nationale inférieure à 1 % chez l'adulte [2]. Le nombre de nouvelles infections a diminué de 14 % depuis 2010 (280 000 nouvelles infections en 2017) et le nombre de décès liés au VIH de 39 % (170 000 décès en 2017). En 2016, plus de 95 % des nouvelles infections se concentraient sur 10 pays : Birmanie, Chine, Inde, Indonésie, Malaisie, Pakistan, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Philippines, Thaïlande et Vietnam. La grande majorité des nouvelles infections concernait les populations clés et leurs partenaires et/ou clients. Plusieurs pays ont drastiquement réduit le nombre de nouvelles infections en concentrant leurs efforts pour atteindre les populations clés (Birmanie, Cambodge, Inde, Thaïlande et Vietnam). Toutefois, la situation reste préoccupante dans d'autres pays ayant des épidémies en expansion, comme le Pakistan ou les Philippines (*figure 1*), ou encore ayant des épidémies non contrôlées comme l'Indonésie. Par ailleurs, la dynamique de l'épidémie est particulièrement inquiétante chez les jeunes de 15 à 24 ans, qui représentaient 23 % des nouvelles infections en 2017 (*figure 1*) avec une expansion de + 29 % au Pakistan et de + 170 % aux Philippines depuis 2010.

Figure 1 Évolution des nouvelles infections VIH entre 2010 et 2017 et proportion de nouvelles infections chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans, région Asie-Pacifique, 2017 (adapté du rapport ONUSIDA 2018)



UDIV : Usagers de drogues par voie intraveineuse.

Une épidémie en expansion parmi les populations clés

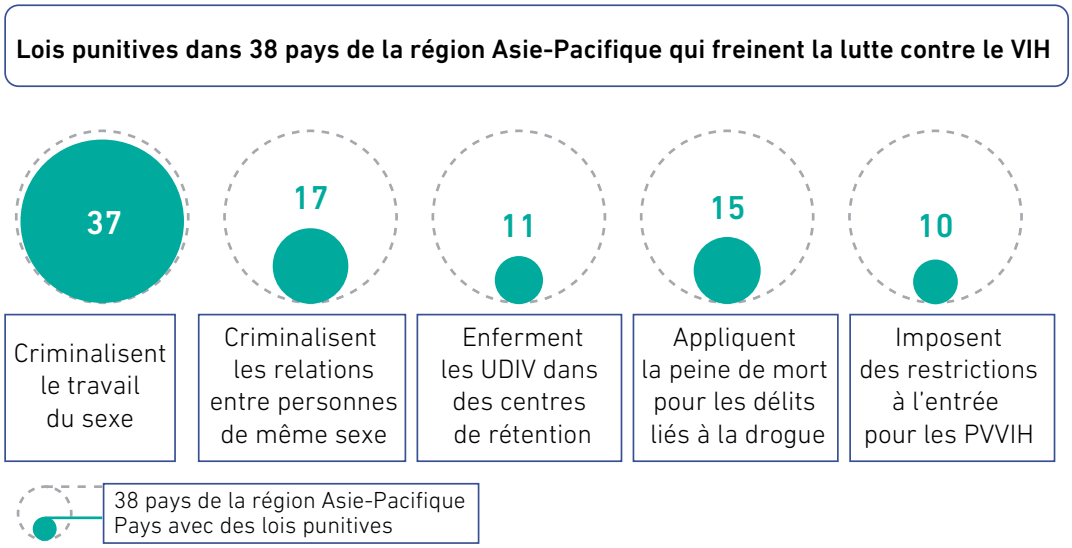
En 2017, 84 % des nouvelles infections VIH survenaient au sein des populations clés et de leurs partenaires et/ou clients. L'incidence croissante de l'infection VIH parmi les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), et plus particulièrement la jeune génération, pourrait être à l'origine d'un rebond de l'épidémie dans certaines grandes villes de la région. Par ailleurs, la criminalisation et l'incarcération de certaines populations clés dans plusieurs pays sont un frein majeur aux actions de dépistage et de prévention en renforçant le sentiment de stigmatisation et de discrimination (*figure 2*).

Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)

En 2017, les HSH représentaient 29 % des nouvelles infections VIH, soit la proportion la plus importante parmi les populations clés (la population des HSH est estimée à environ 8,5 millions de personnes dans la région). Chez les HSH, l'épidémie se concentre essentiellement dans les grandes villes, avec des prévalences très élevées comme à Bangkok (29 %), Kuala Lumpur (43,3 %), Jakarta (32 %), Taipei ou certaines villes chinoises (autour de 20 %). Dans ces villes, plus de la moitié des nouvelles infections concerne la population HSH et cette proportion continue à augmenter [3]. Les jeunes HSH de 15 à 24 ans sont particulièrement vulnérables, avec une augmentation de l'incidence VIH à Bangkok (incidence de 7,4 pour 100 personnes-années) [4] ou en Chine (incidence cumulée de 6,7 pour 100 personnes années sur 8 villes) [5]. L'usage de drogues et/ou d'alcool, souvent associé au commerce sexuel, augmente la probabilité des comportements à risque. Par ailleurs, la criminalisation et la stigmatisation des relations entre personnes du même sexe, encore en vigueur dans 17 pays, ont des

répercussions importantes sur cette population en freinant son accès au dépistage et aux méthodes de prévention.

Figure 2 Lois punitives contre les populations clés, région Asie-Pacifique, 2016



Source : UNAIDS, Punitive laws hindering the HIV response in Asia and the Pacific (à partir de juin 2016).

Usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV)

Les UDIV représentaient 14 % des nouvelles infections VIH en 2017, et 11 pays rapportaient des prévalences de l'infection à VIH dépassant les 5 % dans cette population, avec des taux très élevés en Indonésie (28,8 %), aux Philippines (29,0 %) ou en Birmanie (34,8 %). En Afghanistan, en Birmanie, au Pakistan ou au Vietnam, les UDIV représentaient de 20 à 65 % des nouvelles infections VIH [6]. Les taux d'incarcération sont très élevés dans cette population et 11 pays appliquent une politique similaire de détention obligatoire des UDIV dans des centres de traitement et réhabilitation, conduisant le plus souvent à la récidive, où la prévention des risques infectieux et l'accès au soin VIH sont souvent très limités en raison du manque de personnel formé [7].

Personnes transgenres

En 2017, la population transgenre représentait 2 % de l'ensemble des nouvelles infections VIH dans la région, pour une population estimée de 0,4 million. Des prévalences à VIH élevées ont été enregistrées en Inde (> 40 %) et au Cambodge (37 %) dans cette population [8] en particulier dans certaines grandes villes comme Jakarta (34 %) ou Kuala Lumpur (23,9 %). L'isolement social, souvent couplé à une grande précarité, ainsi que le manque d'accès aux programmes de dépistage et de prévention expliquent la proportion importante de personnes transgenres engagées dans le commerce sexuel. Les violences sexuelles sont également fréquentes (20 % des personnes transgenres en ont été victimes en Inde et 25 % au Bangladesh en 2017) [2], et ces violences représentent un facteur de risque supplémentaire d'isolement pour cette population.

Travailleuses du sexe

Les travailleuses du sexe représentaient 4 % des nouvelles infections VIH en 2017, pour une population estimée d'environ 5 millions dans la région. Si les campagnes de prévention pour l'utilisation du préservatif ont permis de réduire drastiquement la prévalence du VIH dans cette population dans de nombreux pays (< 5 % sur l'ensemble de la région), les chiffres de prévalence restent élevés dans d'autres pays comme la Birmanie (5,4 %), la Malaisie (6,3 %) ou la Papouasie-Nouvelle-Guinée (14,9 % à Port Moresby).

Client(e)s, partenaires sexuel(le)s et ex-population clés

L'ensemble des clients et partenaires sexuels des populations clés représentaient, en 2017, 35 % des nouvelles infections VIH. Il s'agit de populations importantes, hétérogènes, souvent mobiles et difficiles à identifier, qui constituent un pont entre les populations clés et la population dite générale. La mobilité liée ainsi que les circuits de prostitution et l'accès grandissant aux réseaux sociaux sur Internet favorisent les comportements à risque et les contacts avec les populations clés. À cela s'ajoutent leur conjoint et leurs autres partenaires sexuels, eux aussi très difficiles à identifier. Au cours du temps, cette population, à laquelle s'ajoutent les ex-populations clés, a augmenté progressivement, expliquant pourquoi les deux tiers des personnes chroniquement infectées se trouvent aujourd'hui en dehors des populations clés dans des pays dont l'épidémie VIH évolue déjà depuis 2 à 3 décennies. Il s'agit de populations difficiles à identifier, ce qui explique le peu de données disponibles les concernant.

Accès au dépistage

En 2017, la proportion des PVVIH informées de leur statut était de 74 % pour la région Asie-Pacifique, et on estimait à environ 1,47 millions le nombre de personnes restant à dépister. Les résultats sont, là encore, très hétérogènes selon les pays ; certains, comme la Malaisie ou la Thaïlande dépassent les 90 % de PVVIH dépistées et d'autres, comme l'Indonésie, atteignent à peine 35 %. En plus des tests VIH effectués à l'instigation des professionnels de santé, l'accès au dépistage a d'abord été réalisé *via* des centres de dépistage volontaires et gratuits dans la majorité des pays de la région, mais ce dispositif a très vite atteint ses limites du fait de la stigmatisation et la discrimination, principalement envers les populations clés. Plusieurs pays ont alors mis en place des programmes de dépistage communautaire à destination des populations clés en utilisant des tests rapides à orientation diagnostique (TROD), réalisés par des agents de santé communautaires et qui nécessitent une confirmation diagnostique dans les centres de dépistage en cas de positivité. Ce type de dépistage effectué par les pairs permet aussi d'augmenter l'accès aux soins et la mise sous traitement, comme cela a été rapporté en Chine [9]. Au Cambodge, ce type d'intervention a permis de dépister 36 000 personnes en une année, les agents de santé communautaire pouvant accompagner la personne jusqu'au centre de dépistage pour la confirmation du diagnostic [10]. Des techniques de dépistage dites « en boule de neige », explorant les réseaux sociaux et permettant de toucher les populations clés difficiles d'accès, ont également été utilisées dans plusieurs pays. Au Vietnam, l'essai ANRS 12299 DRIVE-IN a montré l'intérêt d'une telle approche auprès des UDIV dans la ville de Haiphong [11]. Par ailleurs, la mise à disposition d'autotests VIH, disponibles notamment par Internet, permet de dépister de manière efficace les populations les plus difficiles à atteindre et semble également

très prometteuse. En 2018, la grande majorité des pays avaient inscrit ce type d'intervention dans leur politique nationale, la Chine et le Vietnam ayant été les premiers, avec des résultats encourageants pour la détection de nouvelles infections chez les HSH, en particulier les jeunes HSH, qui n'avaient jamais été testés [12].
Néanmoins, plusieurs aspects restent encore mal évalués, comme le dépistage régulier chez les personnes les plus à risque, celui des clients des populations clés et la détection des infections aiguës à l'aide de tests spécifiques, pour lesquels peu de données sont disponibles. Enfin, l'utilisation des nouvelles technologies comme les applications de rencontre ou certains médias sociaux pour atteindre les jeunes HSH et/ou leurs clients représente sûrement une voie d'avenir, comme cela commence à être démontré en Thaïlande [13].

Programmes de prévention

En 2017, le nombre total de nouvelles infections VIH était de 280 000 dans la région, soit une diminution de 14 % depuis 2010. Chez les enfants, le nombre de nouvelles infections était de 10 000, soit une diminution de 33 % depuis 2010.

Prévention de la transmission mère-enfant

Les progrès de la prévention de la transmission mère-enfant restent limités dans la région Asie-Pacifique avec, en 2017, un taux de transmission mère-enfant global encore élevé (17 %). Seulement 56 % de la population estimée de 61 000 femmes enceintes vivant avec le VIH avaient reçu un traitement antirétroviral (ARV) en 2017, et seul un quart des enfants exposés avaient eu accès à un dépistage précoce du VIH. La principale raison de ce déficit important de prise en charge est un niveau de dépistage pendant la grossesse très insuffisant. Ainsi, en 2015, 55 % des femmes enceintes vivant avec le VIH dans la région Asie-Pacifique n'avaient pas connaissance de leur statut, et l'estimation de la couverture par traitement ARV était de seulement 39 % *vs* 77 %, globalement, parmi les PVVIH. On retrouve ces piètres performances en Afghanistan et au Pakistan (4 %), en Indonésie (9 %) et en Inde (38 %). En revanche, d'autres pays présentent des taux plus satisfaisants, comme la Malaisie (80 %), la Chine (83 %), la Thaïlande (95 %) et la Mongolie (100 %). La Thaïlande en 2016, puis la Malaisie en 2018 ont été officiellement reconnues par l'OMS comme ayant éliminé la transmission mère-enfant du VIH sur la base de critères très stricts (notamment un taux de transmission mère-enfant < 2 %) et d'une évaluation rigoureuse. Les raisons de ces grandes disparités dans la région sont multiples, à la fois structurelles (destruction du système de santé en Afghanistan, suivi anténatal et accouchement en dehors du système de santé dans d'autres pays) et fonctionnelles (absence de dépistage systématique des femmes enceintes, manque de coordination entre programmes de santé mère-enfant et programmes VIH, stigmatisation). Au Cambodge, la mise à disposition de tests rapides dans les centres de santé primaires, où se déroulent la majorité des consultations anténatales, a permis d'augmenter la prise en charge thérapeutique des femmes de 34 % en 2010 à 75 % en 2016. Plusieurs pays de la région sont maintenant engagés dans l'élimination combinée de la transmission mère-enfant du VIH, de la syphilis et de l'hépatite virale B, pour lesquels un agenda régional d'élimination a été mis en place.

Prévention de la transmission sexuelle

La promotion du préservatif a été la pierre angulaire de la prévention de la transmission sexuelle au début de l'épidémie auprès des travailleuses du sexe, avec des résultats très satisfaisants. On estime que l'utilisation du préservatif chez les travailleuses du sexe est en moyenne de 81 % lors du dernier rapport tarifé sur l'ensemble de la région, et dépasse 90 % dans cinq pays [6]. Ce taux élevé d'utilisation des préservatifs est clairement corrélé à la baisse de la prévalence du VIH dans cette population observée au Cambodge, en Inde ou en Thaïlande [6].

Les résultats sont nettement moins satisfaisants chez les HSH. Deux tiers des HSH déclarent avoir utilisé un préservatif lors du dernier rapport anal, et seulement 50 % dans la majorité des grandes villes de la région. Ces chiffres sont encore plus alarmants chez les jeunes HSH (15-24 ans). À Bangkok, une étude récente rapporte que 64 % des jeunes HSH déclarent une utilisation irrégulière du préservatif avec des partenaires stables, 43 % avec des partenaires occasionnels et 41 % avec des clients [4]. Dans cette étude, le fait d'utiliser irrégulièrement un préservatif avec un partenaire stable constituait un facteur indépendamment associé à une augmentation de l'incidence du VIH. Par ailleurs, l'utilisation de plus en plus fréquente d'alcool et de drogues récréatives et/ou sexuellement stimulantes favorise une sous-utilisation du préservatif, des rapports plus à risque et une augmentation de l'incidence du VIH.

Dans ce contexte, la prophylaxie préexposition (PrEP) représente une opportunité essentielle dans le choix des interventions préventives. En octobre 2018, selon les données collectées par PrEPWatch (prepwatch.org), en dehors des programmes pilotes, 9 pays avaient mis en place des programmes de PrEP à l'échelon national (Australie, Chine, Inde, Japon, Nouvelle-Zélande, Philippines, Taiwan, Thaïlande et Vietnam) et deux avaient inclus la PrEP dans leurs recommandations nationales (Taiwan, Thaïlande). Une récente méta-analyse portant sur 23 études dont 17 étaient situées dans la région Asie-Pacifique, rapporte que 29,7 % (IC95 % : 16,9-44,3) des HSH en ont entendu parler et que 64,4 % (IC95 % : 53,3-74,8) souhaiteraient l'utiliser [14]. Les barrières à l'utilisation de la PrEP sont de trois ordres : individuelles (manque de connaissance et d'information, peur des effets secondaires, faible perception du risque d'acquisition du VIH), sociales (stigmatisation et criminalisation) et structurelles (politique de santé, attitude des soignants, absence d'assurance santé, coûts). Par ailleurs, des réticences persistent chez les soignants et les décideurs concernant le risque d'augmentation de l'incidence des infections sexuellement transmissibles (IST) et le poids logistique de tels programmes sur le système de santé. En Thaïlande, le programme Princess forme des agents de santé communautaires dans la population HSH et transgenre pour y délivrer la PrEP directement au sein des communautés [15].

Face à l'ampleur de l'épidémie VIH dans la population HSH des grandes villes asiatiques, la PrEP constitue un élément clé dans la stratégie préventive et dans la cascade de soins, qui doit désormais intégrer, en plus de la cascade thérapeutique classique pour les personnes dépistées positives pour le VIH, une cascade préventive incluant l'introduction systématique de la PrEP pour les personnes à risque dépistées négatives. Ceci a été évalué dans l'étude *Test and Treat* menée en Thaïlande : sur 808 HSH/transgenres testés, 131 (16,2 %) étaient positifs pour le VIH et 677 (83,8 %) étaient négatifs. Parmi les personnes positives, 90,8 % sont entrées dans les structures de soins, 65,6 % ont débuté le traitement ARV et 63,4 % avaient une charge virale indétectable. Parmi les personnes dépistées négatives, la cascade préventive était la suivante : 94,5 % étaient orientées vers des services de prévention incluant la PrEP, la réduction des risques et

la répétition des tests VIH ; parmi elles, à un an, 92,6 % avaient initié la PrEP, 74,9 % restaient suivies dans les structures de soins et 73,0 % étaient encore négatives pour le VIH [3]. Ce type d'approche devrait se généraliser dans les grandes villes asiatiques en améliorant l'adhésion à la PrEP et en diminuant les risques d'arrêt de la prise en charge. Aujourd'hui, la PrEP en est encore au stade de projets pilotes dans la région, avec des taux de couverture très bas au sein des populations à risque (seulement 4 % des HSH en Thaïlande), alors qu'il semble important d'atteindre rapidement des taux de couverture élevés pour avoir un réel impact au niveau de la population, comme cela a pu être montré pour la première fois chez les HSH en Australie [16].

Réduction des risques et programmes de substitution pour les UDIV

En 2016, 14 pays avaient mis en place des programmes d'échange de seringues pour les UDIV et 85 % des UDIV déclaraient avoir utilisé un équipement stérile lors de leur dernière injection. Néanmoins, dans certains pays comme l'Indonésie, la Malaisie ou le Vietnam, la prévention reste insuffisante, avec l'utilisation de moins de 100 seringues par personne et par an [6]. Aucun programme d'échange de seringues n'est disponible en milieu carcéral. Les programmes de substitution aux opiacés restent globalement insuffisants, concernant de 0,5 % des UDIV en Afghanistan à 24 % en Malaisie.

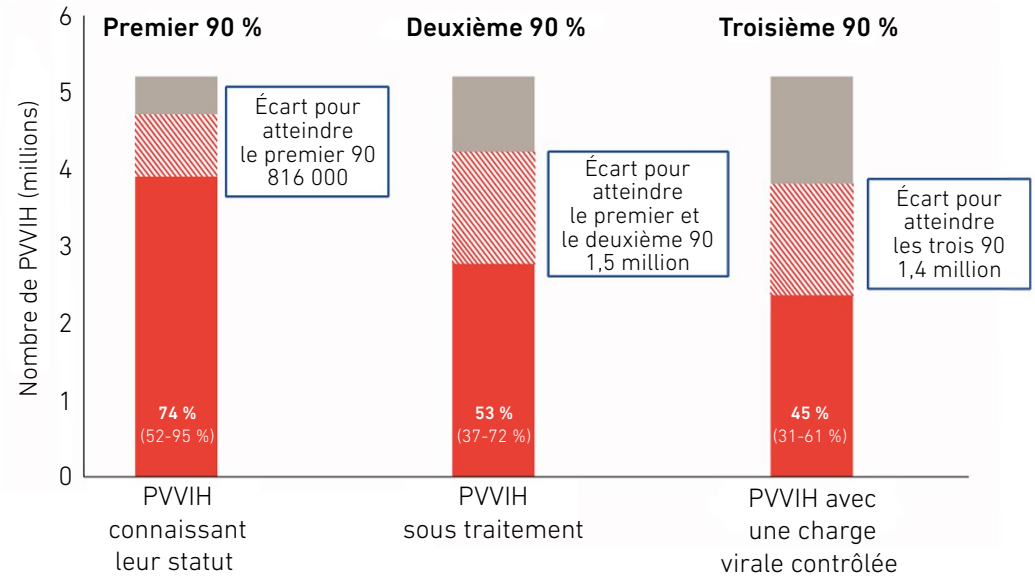
Accès aux soins et aux traitements

Fin 2017, l'analyse de la cascade de soins dans la région montrait que 74 % des PVVIH étaient au courant de leur statut VIH, 71 % d'entre eux étaient sous traitement ARV, dont 85 % en succès virologique (*figure 3*). Ceci signifie que, au total, seuls 57 % des PVVIH étaient sous traitement et 45 % en succès virologique. En 2018, tous les pays à l'exception du Bangladesh, avaient adopté dans leurs recommandations nationales le traitement ARV universel recommandé par l'OMS, avec une mise en place effective dans tous les pays sauf le Pakistan. L'accès au traitement est très hétérogène dans la région : certains pays comme l'Inde, l'Indonésie, les Philippines ou le Pakistan ont un retard important dans la couverture ARV, alors que d'autres comme le Cambodge ou la Thaïlande dépassent les 70 % de PVVIH traités. Le Cambodge fait partie des rares pays à avoir atteint l'objectif 90/90/90 de l'ONUSIDA (cf. *infra § « Succès et barrières… »*). Dans la majorité des pays, la première ligne de traitement pour les adultes et les adolescents reste l'association TDF/3TC/EFV, mais la Birmanie, le Cambodge, le Laos et la Malaisie ont introduit le dolutégravir en première ligne à l'échelon national. Le risque de résistance primaire aux INNTI, motivation principale à prescrire le dolutégravir en première ligne, semble plus faible en Asie qu'en Afrique [17], et il semble que la majorité des pays restent en dessous du seuil de 10 % de résistances fixé par l'OMS pour privilégier le passage au dolutégravir.

La situation des adolescents semble meilleure, en termes de succès virologique, en Asie qu'en Europe ou en Amérique du Nord probablement en raison d'un taux d'observance thérapeutique dépassant 80 % [18]. La cohorte TREAT Asia, qui suit plus de 4 000 enfants et adolescents dans 6 pays de la région (Thaïlande, Cambodge, Malaisie, Inde, Indonésie et Vietnam), rapporte un taux de succès virologique de 86 % chez les adolescents [19], bien que deux tiers d'entre eux aient perdu au moins un parent, la majorité étant hébergée chez les grands-parents ou la famille proche. L'annonce du statut VIH est le plus souvent tardive, vers l'âge de 15 ans, empêchant de bien préparer

les adolescents au passage vers les structures de suivi pour adultes. Ce passage s'effectue ainsi le plus souvent vers l'âge de 18 ans, alors que la limite officielle est de 15 ans dans la majorité des pays. Les principales raisons en sont une mauvaise perception de la qualité des soins adultes et l'absence d'environnement, dans ces structures, dédié à la situation particulière de l'adolescence. Plusieurs initiatives se mettent en place en Thaïlande et au Vietnam pour améliorer les connaissances et l'émancipation des adolescents vivant avec le VIH.

Figure 3 Cascade de soins pour atteindre les 90-90-90 fixés par l'ONUSIDA, Asie-Pacifique, 2017



Source : UNAIDS special analysis, 2018 ; voir l'annexe sur les méthodes pour plus de détails.

Infection VIH et tuberculose

Parmi les 22 pays dans le monde les plus touchés par la tuberculose, 9 sont situés dans la région Asie-Pacifique. L'Inde représente à elle seule 42 % des cas de tuberculose dans la région. Plusieurs pays ont mis en place des politiques de santé visant à rapprocher les programmes nationaux en charge du VIH et de la tuberculose, mais le dépistage systématique du VIH chez les patients atteints de tuberculose varie beaucoup d'un pays à l'autre et reste globalement inférieur à 50 %. L'augmentation de la proportion de cas de co-infection VIH/tuberculose contraste avec la diminution du nombre de cas de tuberculose en mono-infection, suggérant que l'épidémie de tuberculose reste active chez les PVVIH dans la région. La prévalence de l'infection VIH chez les patients infectés par la tuberculose oscille entre 5 et 6 %, et dépasse 10 % en Thaïlande et Papouasie-Nouvelle-Guinée [20].

La mortalité liée à la tuberculose chez les PVVIH a nettement régressé depuis 15 ans, surtout au Cambodge, en Chine et au Vietnam, en grande partie grâce à l'introduction précoce du traitement ARV chez les patients les plus immunodéprimés, comme cela a été montré au Cambodge [21]. Cependant, la proportion de PVVIH sous traitement ARV reste inférieure à 50 % dans 6 des 9 pays les plus touchés. Concernant le diagnostic de la tuberculose, la majorité des pays ont décentralisé l'usage du GeneXpert® pour permettre un examen rapide et plus sensible des prélèvements, en passe de supplanter l'examen

microscopique classique et difficile des crachats. Chez l'enfant, l'obtention des crachats est souvent difficile et d'autres prélèvements comme l'aspiration nasopharyngée et/ou les prélèvements de selles pourraient augmenter la performance diagnostique, comme cela a été montré au Cambodge et au Vietnam [22]. Les cas de tuberculose multirésistante se concentrent essentiellement en Inde et en Chine, avec des cas de tuberculose totalement résistante (XDR) enregistrés en Inde. Dans ces pays, il est urgent d'en améliorer la détection et de faciliter l'accès à des régimes thérapeutiques alternatifs, sous peine de voir la mortalité liée à la tuberculose augmenter dans les années à venir. Enfin, l'accès au traitement prophylactique de la tuberculose par l'isoniazide chez les patients VIH souffre d'une grande réticence de la part des médecins, par peur d'induire des résistances et une mauvaise compréhension des recommandations. Dans un pays comme le Cambodge, où l'incidence de la tuberculose demeure très élevée, seuls 21 % des nouveaux cas d'infection VIH avaient reçu une prophylaxie antituberculeuse. L'introduction de nouvelles bithérapies, recommandées récemment par l'OMS et utilisant l'isoniazide avec la rifapentine sur une période de trois mois, représente un réel espoir de pouvoir vaincre ces réticences et permettre une meilleure couverture prophylactique antituberculeuse chez les PVVIH.

Financement de la lutte contre le VIH dans la région Asie-Pacifique

En 2017, un budget d'environ 3,7 milliards de dollars était disponible pour lutter contre le VIH dans la région Asie-Pacifique, en augmentation de 76 % depuis 2006. Les ressources domestiques venant des gouvernements ont doublé au cours de la dernière décennie, et représentaient 78,4 % des investissements de la lutte contre le VIH. La contribution de l'aide internationale dans la région a cependant diminué de 30 % du fait d'une réorientation vers les pays ayant les épidémies les plus importantes. Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (Fonds mondial) représentait 7,3 % de cette contribution, et le Plan d'urgence de lutte contre le sida du Président des États-Unis (PEPFAR) en représentait 4,1 %. Les actions de prévention dans la région sont très dépendantes de l'aide internationale, qui compte pour 57 % des dépenses au total, mais 90 % pour les HSH, 88 % pour les travailleuses du sexe et 70 % pour les UDIV. Ceci souligne la grande fragilité des programmes de prévention, notamment pour les populations clés, dans la région, qui sont souvent les premiers sacrifiés en cas de réduction de l'aide extérieure. On estime qu'une augmentation des ressources de 25 % serait nécessaire d'ici 2020 pour atteindre les 4,9 milliards de dollars indispensables pour une lutte efficace contre le VIH dans la région.

Succès et barrières de la lutte contre le VIH dans la région Asie-Pacifique

La répartition des patients chroniquement infectés par le VIH dans 11 pays de la région, montre que la contribution des populations clés varie beaucoup d'un pays à l'autre. Sur l'ensemble de la région, 65 % des patients chroniquement infectés ne sont pas identifiés comme faisant partie des populations clés. Le nombre de nouvelles infections survenant en dehors des populations clés est 3 fois supérieur chez les femmes. Les patients chroniquement infectés non identifiés comme populations clés sont encore

mal caractérisés et pourraient correspondre à des personnes ayant quitté les populations clés (ex-populations clés) ou à des clients, partenaires ou ex-partenaires sexuels de population clés, et à leurs conjoints. Mieux connaître ces populations est nécessaire pour mieux cibler le dépistage et augmenter la couverture thérapeutique au-delà des 90 % requis.

En revanche, pour casser la chaîne de transmission, il reste crucial de centrer les actions de prévention et de dépistage auprès des populations clés, et plus particulièrement auprès des HSH des grandes villes asiatiques, afin de ralentir l'explosion épidémique et le risque de dissémination ultérieure au sein de la population générale. La PrEP pourrait constituer un élément majeur dans ces interventions de prévention pour empêcher efficacement la transmission au sein de ces populations particulièrement à risque. Des modèles mathématiques suggèrent en effet que l'impact de la PrEP serait maximal si la mise en œuvre se fait rapidement (en 1 à 2 ans) en se concentrant sur les personnes les plus à risque et avec un taux de couverture élevé (> 90 %). Ceci a été confirmé en Australie, où la mise en œuvre rapide de la PrEP dans la région de Sidney pour les HSH à haut risque a permis de réduire l'incidence du VIH à moins de 1/1 000 personnes-années et de diminuer de 32 % le nombre de nouvelles infections [16]. L'impact a cependant été moins important sur les jeunes HSH (18-24 ans), chez lesquels des progrès restent à faire pour améliorer l'acceptation, l'observance et la rétention.

Il est également nécessaire d'étendre les programmes de dépistage aux conjoints et partenaires des membres ou ex-membres des populations clés, et plus particulièrement de ceux identifiés VIH positifs. Peu de programmes couvrent actuellement ces populations du fait de l'absence de données les concernant, et de nouvelles études ciblées sur ces populations sont nécessaires. L'OMS recommande fortement l'implémentation de stratégies actives de notification des partenaires et des enfants de personnes identifiées VIH positives, afin de pouvoir les tester rapidement et leur permettre d'accéder aux ARV en cas de positivité ou à la PrEP en cas de négativité. Plusieurs pays de la région sont engagés dans des programmes dynamiques de notification des partenaires.

L'autre urgence, pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH, est d'augmenter l'accès au dépistage et à la prophylaxie chez les femmes enceintes, ainsi qu'au traitement ARV prophylactique chez les enfants exposés. Une fois dépistées positives, elles devraient bénéficier d'un traitement ARV. Les suivis anténataux en dehors du système de santé et le manque de coordination entre les programmes de santé mère-enfant et les programmes VIH constituent les freins majeurs pour le contrôle de la transmission mère-enfant. Une réorganisation structurelle de la prise en charge anténatale dans les pays les plus concernés (Afghanistan, Pakistan, Indonésie, Philippines, Bangladesh, Sri Lanka, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Népal et Inde) semble nécessaire pour y parvenir.

Concernant la cascade de soins des PVVIH, seuls deux pays dans la région, l'Australie et le Cambodge, ont atteint les objectifs 90/90/90 de l'ONUSIDA. La prise en charge du VIH au Cambodge est un modèle intéressant, en ce sens qu'il s'est organisé en trois phases successives [23]. La première phase, dans la fin des années 1990, a ciblé la lutte contre la source de transmission de l'épidémie, à savoir les travailleuses du sexe, en encourageant la promotion du préservatif (campagne de l'usage du préservatif à 100 %) et la mise en place des premiers centres de dépistage. La deuxième phase, dans les années 2000, a ciblé une expansion rapide des services de dépistage et de prise en charge par les ARV en privilégiant la décentralisation des soins, le soutien communautaire et le lien avec le programme national tuberculose. La troisième phase, plus récente, s'est focalisée sur l'atteinte des cibles 90/90/90 de l'ONUSIDA et

sur l'élimination des nouvelles infections (à moins de 300 nouvelles infections par an dans le pays). Les actions sont centrées sur le dépistage et la prévention au sein des populations clés à l'aide de tests rapides, avec l'appui des communautés et l'utilisation de stratégies en « boule de neige » pour toucher les populations cachées difficiles à atteindre par les moyens classiques, et la mise en place des dernières recommandations de l'OMS, notamment le traitement ARV systématique. L'accès à l'autotest et à la PrEP restent encore au stade de projets pilotes avec l'espoir d'être rapidement étendus à tout le pays.

Enfin, des tabous culturels et la stigmatisation, voire la criminalisation, de certaines populations clés, souvent encouragées par la rhétorique religieuse, constituent des barrières pour les actions de prévention et de dépistage dans la région, expliquant que certains pays aient encore des épidémies en expansion comme le Pakistan et les Philippines.

Seule une prise en charge globale, décriminalisée, déstigmatisée, utilisant tout le panel des stratégies efficaces de dépistage et de prévention et incluant la PrEP à grande échelle permettra à la région Asie-Pacifique, en contrôlant l'épidémie VIH, de passer en zone verte au regard de l'objectif 3 (promotion de la santé et du bien-être) des objectifs de développement durable.

Liens d'intérêt

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNESCAP. Asia and the Pacific SDG Progress Report 2017. [Internet] https://www.unescap.org/publications/asia-and-pacific-sdg-progress-report-2017

[2] UNAIDS Data 2017. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book

[3] van Griensven F, Guadamuz TE, de Lind van Wijngaarden JW, *et al.* Challenges and emerging opportunities for the HIV prevention, treatment and care cascade in men who have sex with men in Asia Pacific. *Sex Transm Infect* 2017;93:356-62.

[4] Thienkrua W, van Griensven F, Mock PA, *et al*. Young Men who have sex with men at high risk for HIV, Bangkok MSM Cohort Study, Thailand 2006-2014. *AIDS Behav* 2018;22:2137-46.

[5] Dong Z, Xu J, Zhang H, *et al*. HIV incidence and risk factors in Chinese young men who have sex with men – A prospective cohort study. *PLoS ONE*,2014;9:e97527.

[6] UNAIDS. Prevention gap report 2016. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/prevention-gap

[7] Kamarulzaman A, McBrayer JL. Compulsory drug detention centers in East and Southeast Asia. *Int J Drug Policy* 2015;26 Suppl 1:S33-37.

[8] APCOM. Overlooked, ignored, forgotten: HIV and basic rights of transgender people in Asia and the Pacific. 2013. [Internet] https://apcom.org/2013/05/17/overlooked-ignored-forgotten-hiv-and-basic-rights-of-transgender-people-in-asia-and-the-pacific/

[9] Yan H, Zhang R, Wei C, *et al.* A peer-led, community-based rapid HIV testing intervention among untested men who have sex with men in China: An operational model for expansion of HIV testing and linkage to care. *Sex Transm Infect* 2014;90:388-93.

[10] Bringing HIV testing to communities in Cambodia. [Internet]. https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2016/november/20161115_cambodia

[11] Des Jarlais D, Duong HT, Pham Minh K, *et al.* Integrated respondent-driven sampling and peer support for persons who inject drugs in Haiphong, Vietnam: A case study with implications for interventions. *AIDS Care* 2016;28:1312-5.

[12] Green KE, Vu BN, Phan HT, *et al*. From conventional to disruptive: Upturning the HIV testing status quo among men who have sex with men in Vietnam. *J Int AIDS Soc* 2018;21 Suppl 5:e25127.

[13] Phanuphak N, Anand T, Jantarapakde J, *et al.* What would you choose: Online or Offline or Mixed services? Feasibility of online HIV counselling and testing among Thai men who have sex with men and transgender women and factors associated with service uptake. *J Int AIDS Soc* 2018;21 Suppl 5:e25118.

[14] Yi S, Tuot S, Mwai GW, *et al*. Awareness and willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017;20:21580.

[15] Phanuphak N, Sungsing T, Jantarapakde J, *et al*. Princess PrEP program: The first key population-led model to deliver pre-exposure prophylaxis to key populations by key populations in Thailand. *Sex Health* 2018;15:542-55.

[16] Grulich AE, Guy R, Amin J, *et al*. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: The EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e629-37.

[17] Gupta RK, Gregson J, Parkin N, *et al*. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:346-55.

[18] Kim SH, Gerver SM, Fidler S, *et al*. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: Systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2014;28:1945-56.

[19] Chokephaibulkit K, Kariminia A, Oberdorfer P, *et al.* Characterizing HIV manifestations and treatment outcomes of perinatally infected adolescents in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:291-4.

[20] Trinh QM, Nguyen HL, Nguyen VN, *et al.* Tuberculosis and HIV co-infection-focus on the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis* 2015;32:170-8.

[21] 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.

[22] Marcy O, Ung V, Goyet S, *et al*. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2016;62:1161-8.

[23] Vun MC, Fujita M, Rathavy T, *et al*. Achieving universal access and moving towards elimination of new HIV infections in Cambodia. *J Int AIDS Soc* 2014;17:18905.

VIH ET SANTÉ MONDIALE

Coordination : Gilles Brücker

VIH ET SANTÉ MONDIALE

Gilles Brücker, Stéphanie Tchiombiano, Michel Bourrelly, Yazdan Yazdanpanah

Introduction

L'épidémie de VIH a eu un impact majeur sur les politiques de santé publique, en France comme partout dans le monde ; elle a contribué à structurer les politiques de santé mondiale dans le contexte des Objectifs du millénaire pour le développement 2000-2015 des Nations unies (OMD), puis des Objectifs de développement durable (ODD), qui portent sur la période 2015-2030.

Le VIH est incontestablement la maladie qui a le plus contribué à révolutionner la santé publique. L'émergence de l'épidémie, dans les années 1980, en a dramatiquement souligné les faiblesses majeures et les lacunes multiples, obligeant les pouvoirs publics, sous la pression des associations, à redéfinir la plupart des outils de pilotage de la santé : surveillance, évaluation des risques, médicaments, sécurité sanitaire. La gravité de la maladie, l'absence de traitement efficace pendant de nombreuses années, ses modes de transmission (sexe, sang, seringues, dispositifs médicaux) et l'absence de structures de veille et d'expertise d'une telle maladie mortelle ont fait, pour la première fois, d'une maladie un objet politique mondial. Ces politiques nouvelles de santé publique se sont construites autour et avec les malades du sida qui se sont battus, malgré parfois leur mort imminente, pour le respect de leurs droits et pour leur implication même dans le parcours de soins.

Historique

Le *tableau 1* retrace les grandes étapes de cette histoire sans précédent que constitue l'épidémie du VIH.

La naissance du sida et la découverte des VIH

1981 – Tout commence le 5 juin : aux États-Unis, le CDC (*Centers for Disease Control*) publie 5 cas de patients présentant une pneumocystose, maladie rare survenant habituellement chez des sujets immunodéprimés, tous des hommes, jeunes et gays. Puis 26 cas de maladie de Kaposi sont publiés : on parle de « cancer gay ». Les cas se multiplient : maladie d'origine inconnue, fatale ; pas de traitement. Les malades décèdent d'infections opportunistes ou de cachexie progressive.

1982 – Un syndrome d'immunodéficience acquise est reconnu pour ces patients, qui donne son nom à cette maladie : le sida est né.

1983 – Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et Jean-Claude Chermann (Institut Pasteur, Paris) isolent un rétrovirus d'un ganglion d'un patient suivi par Willy Rozenbaum à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière : ce nouveau virus est appelé LAV pour *Lymphadenopathy Associated Virus*.

1984 – Aux États-Unis, Robert Gallo revendique à son tour l'isolement du virus du sida chez un patient malade, un rétrovirus qu'il appelle HTLV-III. Une polémique franco-américaine s'installe. Il s'agissait du même virus, qui prendra finalement le nom de VIH pour Virus de l'Immunodéficience Humaine. L'équipe de l'Institut Pasteur est reconnue comme découvreur du virus. F. Barré-Sinoussi et L. Montagnier recevront le prix Nobel de médecine en 2008 pour cette découverte.
1986 – Découverte du VIH-2 : un 2e virus est isolé chez un patient originaire du Cap Vert (Christine Katlama, Françoise Brun-Vezinet, Jean Claude Gluckman et l'Unité des rétrovirus de l'Institut Pasteur).

Le diagnostic de la maladie et les politiques de dépistage

La découverte du virus permet, en 1985, la mise au point des premiers tests diagnostiques. On découvre qu'il y a les malades du sida et des porteurs asymptomatiques du VIH, qui vont devenir « les séropos » dans le langage communautaire, puis les « personnes vivant avec le VIH » (PVVIH). Dans le contexte dramatique de ces années-là, avec une létalité de près de 100 % des malades, ceux qui ne sont pas encore au stade symptomatique sont appelés « porteurs sains » ; à l'époque on ignore tout du devenir de ces personnes infectées par le VIH.
Dépister, informer, prévenir deviennent des priorités. L'organisation du dépistage fait débat. Qui dépister ? À quelle fréquence ? La stigmatisation est en marche : au début de l'épidémie on parle des 4H : homosexuels, hémophiles, héroïnomanes et Haïtiens. Avant même que la maladie ait une cause identifiée, elle avait des « coupables ». Les peurs alimentent les fantasmes de la transmission par la sueur, l'air, la vaisselle partagée…
En France, ce n'est qu'en 1988 que des centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) sont créés dans chaque département ; ils deviendront en 2015 les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD), élargis aux IST et aux hépatites virales. Deux éléments clés sont soulignés pour renforcer la mobilisation autour du dépistage : l'anonymat, pour prévenir la stigmatisation, et la gratuité pour lever tout obstacle économique. Le modèle des CDAG va se multiplier, souvent à l'initiative des associations, y compris dans les pays du Sud.
L'arrivée des TROD (tests rapides d'orientation diagnostique) en 2011 ouvre la possibilité d'un diagnostic de proximité par des associations, en brisant le dogme d'un résultat nécessairement transmis par un médecin. L'épidémie silencieuse reste cependant un obstacle à la maitrise de la maladie.
L'obligation du dépistage a suscité de nombreux débats ; elle demeure, en France, limitée pour le don du sang, de sperme, d'organe, de cellules. Le reste relève de recommandations, pour les femmes enceintes surtout et pour chacun selon ses risques : multipartenariat sexuel, usage de seringues en particulier.
La surveillance de l'épidémie passe, en France, d'abord par la déclaration obligatoire du sida, instaurée dès 1982, puis par celle de la séropositivité VIH en 2003 ; ce renforcement de la surveillance épidémiologique, indispensable pour mesurer la réalité de la diffusion du virus, fait polémique sur le risque de « fichiers » de séropositifs. Un nouveau dispositif de double anonymisation des données, recueillies par l'Institut de veille sanitaire (futur Santé publique France), est adopté pour protéger l'anonymat.
En France, la loi de 1998 va, enfin, permettre la mise en place des agences de sécurité sanitaire. La question de la sécurité transfusionnelle a été au cœur d'un débat politique, avec l'affaire du sang contaminé. L'Agence française du sang, les agences de

sécurité sanitaire (InVS, Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Agence du médicament…) sont créées.
En 2002, la loi « droit des malades » portée par Bernard Kouchner consacre la place centrale des malades dans l'information, les choix de prise en charge et le respect de tous les patients, quelles que soient leur origine et leur condition socioéconomique.

Tableau 1 Repères historiques

1981 – Les premiers cas de sida sont observés aux États-Unis
1983 – Le virus responsable est isolé, d'abord baptisé LAV puis VIH
1984 – Création de l'association Aides en France
1985 – Mise au point des premiers tests de diagnostic de l'infection à VIH
1986 – Découverte du VIH-2
1987 – Commercialisation du 1er traitement actif, l'AZT (Rétrovir®) : peu puissant, de tolérance médiocre. Création d'Act Up aux États-Unis
1989 – Création d'Act Up en France
1994 – Création d'ONUSIDA
1998 – Arrivée des antiprotéases et des stratégies combinées : tournant thérapeutique majeur, progrès spectaculaires mais coût élevé, d'accès impossible dans les pays à faibles ressources. Une mobilisation internationale s'organise
2000 – Création de la Fondation Bill & Melinda Gates. Adoption à l'ONU des Objectifs du millénaire pour le développement (OMD)
2001 – Procès de Pretoria : plainte de 39 firmes pharmaceutiques pour non-respect de la loi sur les brevets par l'Afrique du Sud. Une campagne orchestrée par Médecins sans Frontières mobilise l'opinion publique mondiale : les firmes retirent leur plainte. Pour la première fois, marquant une véritable bascule éthique dans le domaine de la santé, les droits de malades sont reconnus face au droit du commerce et des brevets
2002 – Création du Fonds mondial, l'une des clés des évolutions stratégiques pour la maîtrise mondiale du VIH. Elle illustre la montée en puissance des questions de santé dans le champ politique international. La gouvernance du Fonds mondial associe d'emblée société civile et monde communautaire
2003 – Lancement du PEPFAR (*President's Emergency Plan for AIDS Relief*), plan d'aide américain à la lutte contre le sida à l'étranger
2006 – Création d'UNITAID
2008 – Création de Coalition plus, réseau d'organisations communautaires de lutte contre le sida et les hépatites de plus de 40 pays
2011 – Premiers résultats de l'étude HPTN 052 : les personnes séropositives sous traitement efficace avec une charge virale indétectable ne transmettent plus le virus. Ce résultat est capital pour contrôler les risques de transmission des personnes vivant avec le VIH correctement traitées : le « *Test & Treat* » est né
2015 – Adoption des Objectifs de développement durable (ODD) à l'ONU. Autotests et TROD viennent enrichir la palette des dépistages
2016 – La PrEP renforce la protection des personnes non infectées, une révolution conceptuelle pour les maladies à transmission sexuelle

Les évolutions des politiques de prévention

Le VIH a été un véritable transformateur des stratégies de prévention au regard de ses différents modes de transmission : sexe, sang, seringues, ou verticale (mère-enfant). Pour répondre à l'épidémie croissante, des politiques de réduction des risques en matière de sexualité et de toxicomanies se structurent.

La réduction du risque sexuel s'est focalisée au début sur l'usage du préservatif, malheureusement contesté par l'église catholique en dépit de la gravité de la situation et de l'absence d'alternative autre que l'utopique abstinence. Les tentatives de promotion du Femidon (préservatif dit féminin) n'ont pas abouti à un renforcement notable de son usage. En 2007, les études d'impact de la circoncision (50 % de réduction de la transmission du virus) vont promouvoir cette pratique, notamment en Afrique.
Mais ce sont surtout les effets des traitements antirétroviraux (ARV) sur la transmission virale qui vont bouleverser la gestion des risques et laisser espérer la fin de l'épidémie. Le traitement post-exposition (TPE) est utilisé dès le milieu des années 1980 (avec seulement l'AZT), d'abord pour les soignants lors de blessures souillées de sang, puis proposé après des rapports sexuels non protégés (1 mois d'ARV).
Une découverte scientifique majeure vient grandement modifier les politiques de prévention et la vie des PVVIH : après plusieurs études observationnelles dans différents groupes de populations faisant la démonstration de la réduction du risque de transmission mère-enfant chez les femmes enceintes traitées, une large étude randomisée chez des couples sérodifférents vient démontrer en 2011 la non-transmission du virus par les patients dont la réplication virale est contrôlée (étude HPTN 052). Le **TasP** (*Treatment as Prevention*) devient la stratégie planétaire. Le concept de **U = U** (*undetectable = untransmittable*) est reconnu partout, il faut donc dépister et traiter tous les patients infectés, quel que soit leur niveau de CD4, dans le but de bloquer la transmission du virus dans le monde entier.
Dans les années 2010, alors que la recherche d'un vaccin préventif piétine et que les populations clés apparaissent comme des vecteurs prépondérants de l'épidémie, le concept de traitement prophylactique par ARV chez des personnes très exposées fait son chemin. En 2015, la prophylaxie préexposition (PrEP) ouvre une nouvelle voie de maîtrise des risques en santé sexuelle : le traitement préventif par ténofovir /emtricitabine, en continu ou encadrant des relations sexuelles, permet une réduction de plus de 80 % de la transmission virale.
En revanche, les gels microbicides contenant du ténofovir (gel à 1 %), à usage vaginal ou rectal, ne connaitront pas le succès espéré, malgré les résultats prometteurs communiqués à Vienne en 2010 (environ 50 % de réduction de la transmission).
La pluralité des stratégies de prévention et leur utilisation combinée offrent aujourd'hui de réels espoirs de maîtrise durable de la transmission du VIH, sous réserve d'un accès pour tous à l'ensemble des possibilités. Seule manque encore à ce jour l'arme suprême : le vaccin.
La réduction des risques chez les usagers de drogues par injection va connaître des évolutions majeures dans les années 1980, en raison de la forte prévalence du VIH dans cette population (plus de 60 % VIH+). La mesure la plus spectaculaire, en France, a été la libéralisation de la vente des seringues en 1987, après un bras de fer entre ministère de la Santé et ministère de la Justice et malgré une forte opposition de très nombreux pharmaciens. Là aussi, c'est le monde associatif qui fait la démonstration de la faisabilité et du succès de mesures qui paraissaient impensables ; on peut rappeler, par exemple, l'organisation par Médecins du Monde de distributions de seringues sur les lieux d'échanges de drogues, malgré de multiples actions policières à l'encontre des équipes médicales. La reconnaissance du bien-fondé de la libéralisation des échanges de seringues a marqué un tournant dans la politique de réduction des risques, complétée en 1993 par le développement des politiques de substitution par la méthadone (dans les hôpitaux et centres spécialisés) et la buprénorphine (en médecine libérale).

Une fois encore, ces évolutions démontrent combien la lutte contre le VIH est éminemment politique.
En Afrique, les centres de dépistage se multiplient, souvent à l'initiative des associations, mais les politiques de prévention se résument trop souvent à des messages incitant à la diminution du nombre de partenaires et recommandant l'usage du préservatif, souvent trop coûteux et d'accès insuffisant. En 2005, une étude menée en Afrique du Sud montre l'efficacité à près de 60 % de la circoncision, résultats confirmés au Kenya et en Ouganda. En 2007, l'OMS et ONUSIDA intègrent cette prévention dans leurs recommandations ; en 2015 plus de 10 millions de circoncisions médicalisées ont ainsi été pratiquées.

La prise en charge thérapeutique de la maladie

L'histoire du VIH/sida est marquée par une première longue et douloureuse période de près de 20 ans sans thérapeutique réellement efficace. Si le premier ARV commercialisé, la zidovudine (AZT), est utilisé dès 1987, la létalité de la maladie reste dramatiquement élevée jusqu'à la mise au point des inhibiteurs de protéase. Leur introduction en 1996, combinés aux inhibiteurs de la transcriptase inverse, permet enfin un contrôle durable de la réplication du VIH et une restauration du déficit immunitaire. La mortalité liée au sida va enfin reculer.
Les « années noires » du sida, 1981-1996, vont graver dans l'histoire du VIH et de la santé mondiale, grâce à l'engagement des communautés gays, une véritable révolution protestataire, portée par des associations comme Act Up, Aides, Sidaction en France, aux États-Unis et partout dans le monde. Cette histoire est unique.
L'apparition des traitements ARV hautement efficaces (HAART), consacrés en 1996 lors de la 11e conférence mondiale sur le sida à Vancouver mais très coûteux, surtout à l'époque de leur mise sur le marché, va être à l'origine d'une transformation majeure du paysage institutionnel de la santé internationale, forgée sous la pression du monde associatif.
L'objectif « 3 by 5 » (3 millions de personnes sous traitement ARV en 2005), fixé en 2003 par l'ONUSIDA et l'OMS, est un défi très ambitieux à l'époque ; un succès aussi, grâce à la création du Fonds mondial et aux possibilités d'approvisionnement en médicaments génériques qu'autorisent les suites du procès de Pretoria en 2001 (*tableau 1*). La voie s'ouvre au traitement de tous les malades, et le programme 90-90-90 de l'OMS est lancé en 2014 avec pour objectif : mettre fin à l'épidémie de sida à l'horizon 2020.

La mobilisation historique des communautés

Dès les premiers effets meurtriers du VIH, ce sont avant tout des communautés, en particulier de personnes atteintes, qui se sont mobilisées pour agir, interpeller les pouvoirs publics, refuser l'inacceptable, bousculer un ordre établi figé dans un certain attentisme.

– Aux États-Unis, à New York, Linda Laubenstein, femme médecin pionnière de la lutte contre le VIH et immortalisée par Larry Kramer dans la pièce de théâtre *The Normal Heart* (1985), alerte des membres d'une communauté naissante pour les pousser à agir : c'est la naissance du GMHC (*Gay Men Health Crisis*). Larry Kramer fondera en 1987 Act Up USA, association dont l'activisme va se manifester pendant 10 ans dans toutes les grandes réunions internationales, médicales ou politiques.

- En France, en 1984, à la mort de Michel Foucault, Aides est fondée par Daniel Defert. Sociologue, il porte une pensée sociale et politique réformatrice mettant les communautés au cœur de l'action et dénonçant les dysfonctionnements et lacunes de nos politiques de santé publique. Puis Arcat Sida est créé en 1985 et Act Up France en 1989. L'activisme militant et médiatique d'Act Up pour l'accès aux traitements bouscule le monde politique, l'industrie pharmaceutique et les systèmes de soins. Hommage lui est rendu dans un film primé au Festival de Cannes en 2018, intitulé *120 battements par minute*. Ces associations se regroupent, avec l'Association des artistes contre le sida, dont Line Renaud est la fondatrice, pour créer Ensemble contre le sida (1994) qui deviendra Sidaction en 2004, avec le premier grand appel à la générosité publique largement relayé par les médias : 45 millions d'euros collectés cette année-là. La mobilisation communautaire s'étend au plan mondial.
- L'engagement du monde artistique, très touché par l'épidémie, dans la lutte contre le VIH doit être souligné, notamment dans la littérature, le cinéma, la musique, la mode. Liz Taylor aux États-Unis, Line Renaud en France deviennent des porte-paroles de cette mobilisation. La maladie inspire aussi des œuvres majeures, notamment au théâtre et au cinéma (*Les nuits fauves* en 1992, *Philadelphia* en 1993, *Dallas Buyers Club* en 2013, *120 battements par minute* en 2017 et bien d'autres films…). Des personnalités, intellectuels, artistes, sportifs, vont témoigner de leur séropositivité : Jean-Paul Aron, Rock Hudson ou Magic Johnson, déconstruisant des schémas préétablis sur les groupes stigmatisés. Un texte comme celui d'Hervé Guibert en 1990, *À l'ami qui ne m'a pas sauvé la vie*, témoigne de l'ampleur des souffrances causées par cette maladie, avant l'arrivée des traitements.
- Partout dans le monde, la mobilisation s'exprime. En Europe, notamment en Suisse : création en 1985 de Aide Suisse contre le Sida ; en 2008, un engagement clé, la commission fédérale suisse prend position sur la non-contagiosité des patients avec charge virale indétectable depuis au moins six mois. Au Canada, un premier cas de sida est déclaré en 1982 ; création du Comité Sida Aide de Montréal (1983), de l'AIDS Committe of Toronto (1984), d'Act up Montréal (1989) et un regroupement des associations avec le COCQ-Sida au Québec en 1990.
- En Afrique, la mobilisation s'organise aussi, et de nombreuses associations voient le jour. On peut notamment citer l'ALCS au Maroc créée par Hakima Himmich (1988), l'ANSS au Burundi sous l'impulsion de Jeanne Gapyia (1993) ou Arcad Sida au Mali (1994), et bien d'autres qui portent pour la première fois un mouvement puissant de revendication pour le respect des personnes atteintes et pour l'accès aux soins et aux traitements pour tous.

Cet engagement constitue la forme active d'une démocratie sanitaire renforcée, militante, et qui s'internationalise : elle devient le fer de lance des politiques de lutte, notamment dans les pays du Sud où leur participation à l'organisation de la réponse devient incontournable. La présence stratégique de ces associations au sein même du Fonds mondial (cf. *infra*) consacre leur rôle irremplaçable. Cette mobilisation porte la lutte contre toutes les formes de stigmatisation qui ont marqué le développement de l'épidémie.

Les évolutions du paysage onusien

La réponse à cette épidémie a été forte, mondiale, mais tardive et chaotique. Dès 1986, Jonathan Mann, directeur du programme sida de l'OMS, pionnier de la lutte et

visionnaire des dangers, écrivait : « *En dépit des réalisations scientifiques et internationales des dernières années, les perspectives globales donnent une vue sombre du problème posé par le VIH-1. Nous sommes encore au début d'une pandémie complexe dont nous ne pouvons prédire l'avenir. Elle met en évidence à tout instant la faiblesse, l'inadaptation et l'injustice de nos systèmes sociaux et de soins.* » En désaccord avec le directeur général de l'OMS, il démissionne.
En 1994, ONUSIDA est créé. Les évolutions extrêmement importantes du paysage institutionnel illustrent la mondialisation de la riposte, notamment avec la création des agences de financement (Fonds mondial, UNITAID), décrites plus loin dans ce chapitre. Ainsi, avec les développements des stratégies de lutte contre le VIH et l'implication de l'ONU, des fondations, des associations et des responsables politiques de la santé, une mondialisation de la santé se met en marche. Elle se structure d'abord autour des OMD : en 2000, tous les pays membres de l'ONU s'engagent sur 8 objectifs, dont la lutte contre trois grandes pandémies, paludisme, VIH et tuberculose. Puis, en 2015, ils s'engagent à nouveau sur les ODD, où les objectifs de santé se combinent à ceux du développement durable et deviennent indissociables. La vision est planétaire.

La lutte contre le sida, emblématique de la santé mondiale

Pour le chercheur américain Jeffrey Koplan [1], les enjeux de santé mondiale se caractérisent par trois dimensions complémentaires : (1) ils transcendent les frontières nationales, (2) ils appellent à des actions collectives et (3) ils imposent une approche multidisciplinaire. Nous nous proposons de passer en revue ces trois aspects afin de voir dans quelle mesure la lutte contre l'infection à VIH répond à ce triple critère et si elle peut être considérée comme emblématique de la santé mondiale.

Le VIH/sida transcende les frontières

L'infection à VIH est l'une des rares maladies à être considérée comme une véritable pandémie (selon la définition de l'OMS qui utilise ce terme pour désigner la propagation mondiale d'une maladie). En effet, si l'Afrique concentre aujourd'hui les deux tiers des personnes infectées par le VIH, l'épidémie affecte l'humanité entière. Depuis la découverte des premiers cas, il y a plus de 35 ans, 78 millions de personnes ont été infectées par le VIH et 35 millions sont décédées de maladies liées au sida [2], réparties sur tous les continents. Aucun pays n'a été épargné.
Au-delà de cette dispersion réelle du virus sur l'ensemble de la planète, trois facteurs ont certainement contribué à renforcer cette représentation du VIH comme épidémie profondément mondiale : les conditions spécifiques de sa découverte (de manière quasi simultanée sur deux continents), le choc que la découverte de cette épidémie a causé dans l'opinion publique internationale, et les caractéristiques spécifiques de la maladie (en particulier son mode de contamination sexuelle).

Le VIH, virus transnational

Les conditions de découverte de la maladie au début des années 1980 ont certainement participé à cette représentation de la maladie comme étant profondément mondiale. Voilà une infection dont les premiers cas ont été identifiés aux États-Unis, le virus découvert en France et dont les origines se situent en Afrique centrale, dans les années 1920. La manière dont le virus a diffusé dans le monde entier depuis l'actuelle

République démocratique du Congo (RDC) est emblématique de l'interdépendance des pays et de l'accélération des échanges au XXe siècle. Né dans la forêt équatoriale, où il est sans doute resté cantonné de nombreuses années, le VIH a d'abord circulé au niveau local, autour du fleuve Zaïre, axe de circulation important à l'époque pour le commerce de l'ivoire et du caoutchouc. Il s'est ensuite propagé à d'autres pays d'Afrique et la présence de travailleurs Haïtiens, venus travailler au Congo juste après son indépendance dans les années 1960, explique la propagation de l'épidémie vers Haïti, puis les États-Unis [3].

Première grande alerte sanitaire mondiale de l'histoire

L'épidémie de VIH/sida a provoqué un ébranlement inédit de l'ensemble des pouvoirs en place, qu'ils soient médicaux, scientifiques ou politiques. Jamais dans l'histoire de l'humanité une maladie n'avait provoqué un tel choc. Le VIH/sida s'inscrit évidemment dans une histoire mondiale des maladies transmissibles mais il n'est pas, dans les faits, la première pandémie mondiale. La peste ou la variole pouvaient également être considérées comme telles au Moyen-Âge [4]. Mais l'épidémie de VIH/sida est certainement la première à avoir provoqué une telle alerte au niveau mondial. Elle marque l'émergence d'une prise de conscience d'un risque planétaire. Koffi Annan, alors secrétaire général des Nations unies, écrivait en 2001 : « *Il n'y a pas de différence entre nous et les autres, entre pays développés et pays en développement, entre riches et pauvres, mais un ennemi commun qui ne connait pas de frontières et qui menace tous les peuples* [5]. »

Une maladie de l'intime

Les caractéristiques de l'infection à VIH expliquent l'importance de l'épidémie dans l'espace public international et sa perception comme une maladie globale. Le fait que le virus se transmette sexuellement ou par le sang, que la maladie affecte des personnes dans la pleine force de l'âge a contribué à renforcer cette prise de conscience, ce sentiment diffus qu'elle pouvait toucher chacun de nous, dans son intimité. La dimension sexuelle de l'épidémie lui donne une dimension profondément universelle.

Le VIH/sida appelle à des actions collectives sur le plan international

La deuxième caractéristique des enjeux de santé mondiale est qu'ils imposent une réponse globale. Le postulat est ici qu'une action collective et coordonnée sera plus efficace que la somme des actions menées par chacun des États [6]. L'histoire internationale de la lutte contre le sida témoigne de cette dynamique collective, considérant l'épidémie comme une crise sanitaire exceptionnelle, appelant une riposte planétaire.

Raisons de la dynamique mondiale de lutte contre le VIH/sida

Avant d'évoquer la nouvelle architecture de l'aide mise en place pour encadrer cette riposte globale, il est important de comprendre les raisons de cette mise à l'agenda international et de ce choix du « multilatéralisme » de la réponse à la fin des années 1990.
Quatre principales raisons peuvent être évoquées :
La raison éthique : face à des besoins sanitaires et à des moyens très inégaux d'un pays à l'autre, il était logique que la communauté internationale se mobilise. Avec l'avènement des « trithérapies » et alors que le monde entier était frappé du même drame, certains avaient les moyens de se soigner dans les pays du Nord alors que les patients des pays à ressources limitées n'avaient pas accès au traitement. À l'arrivée des ARV,

la formule du président français Jacques Chirac lors de la conférence sur le sida en Afrique (Abidjan, 1997) a marqué les esprits : « *Les malades sont au Sud, les médicaments au Nord.* » Mais la réalité épidémiologique et l'altruisme ne sont certainement pas les seules raisons de cette mobilisation internationale.
La raison sécuritaire : en janvier 2000, le VIH/sida est mis à l'agenda du Conseil de sécurité des Nations unies. C'est la première fois qu'une maladie est considérée comme une menace pour la sécurité mondiale. L'importante propagation du VIH parmi les forces militaires stationnées en Afrique australe préoccupe la communauté internationale. La stabilité de la région est menacée et le VIH/sida est évoqué comme un agent de menace non traditionnel pour la sécurité des États-Unis.
La raison économique : affectant des personnes sexuellement actives, le VIH touche en majorité des adultes actifs. Des économistes évaluent qu'un point de croissance du PIB (produit intérieur brut) est perdu quand 10 % de la population est contaminée [7]. Avec la lutte contre le VIH/sida, l'idée émerge que la santé n'est pas un coût mais un investissement, et qu'elle est cruciale pour la croissance économique.
La raison politique : le VIH/sida est progressivement devenu un enjeu de politique, que ce soit sur le plan national (sous la pression des acteurs associatifs) ou sur le plan international, entre les pays du Nord et les pays à ressources limitées en particulier.

Dimension institutionnelle de la mondialisation de la riposte au VIH

Une nouvelle architecture de l'aide en santé s'est mise en place progressivement pour répondre à la nécessité d'une concertation au niveau mondial, avec la mise en place de programmes et d'agences spécifiquement dédiés au VIH.
Dans un premier temps, jusqu'à la fin du XX^e^ siècle, il s'agit de dépasser les cadres nationaux de lutte. En 1986, un programme mondial sida est d'abord mis en place au sein de l'OMS, puis l'exceptionnalité du VIH est officiellement consacrée avec la création de l'**ONUSIDA** en juillet 1994, seul programme conjoint co-parrainé du système des Nations unies, exclusivement dédié à la lutte contre le sida. Deux autres programmes seront créés dans le même esprit en 1998, contre le paludisme (Roll Back Malaria) et la tuberculose (Stop TB Partnership). En 2001, une Assemblée générale extraordinaire des Nations unies est entièrement consacrée au VIH/sida. C'est la première fois qu'une maladie fait l'objet d'une réunion de ce niveau.
Dans un deuxième temps, avec l'entrée dans le XXI^e^ siècle, la lutte contre le VIH/sida dépasse le système des Nations unies avec l'avènement des grandes initiatives en santé : le **Fonds Mondial** de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme en 2002, puis **UNITAID** en 2006. S'appuyant sur un partenariat public privé pour le premier [8] et sur des financements innovants comme la taxe de solidarité sur les billets d'avion pour le second, ces deux fonds multilatéraux dédiés aux trois maladies inaugurent une nouvelle ère pour les mécanismes de gouvernance mondiale de la lutte contre la pauvreté [9]. Ils sont emblématiques de la mondialisation dans la mesure où ils marquent l'intrication du public et du privé, en dépassant les modèles « classiques » d'intervention centrés sur l'État et en ouvrant leurs conseils d'administration à d'autres acteurs (organisations non gouvernementales (ONG), entreprises, syndicats, personnes affectées par les maladies concernées). Renouvelant le modèle de financement de l'aide au développement [10], ces grandes initiatives seront sources d'inspiration pour des mécanismes du même type dans d'autres secteurs, comme l'environnement (Fonds vert pour le climat) ou l'éducation (Partenariat mondial pour l'éducation). Le VIH/sida,

le paludisme et la tuberculose auront donc à leur manière inauguré une nouvelle forme de gouvernance mondiale de l'aide.

Dimension financière de la mondialisation de la riposte au VIH

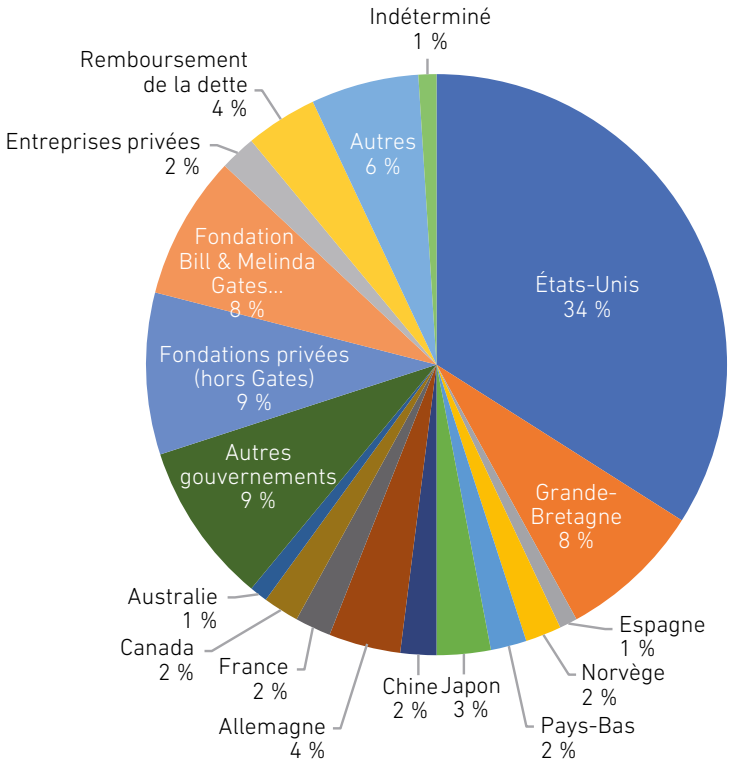
Le VIH/sida a fait l'objet d'un financement international sans précédent depuis le début des années 2000, avec une augmentation moyenne de 20 % chaque année entre 2000 et 2015 selon l'*Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) (*figure 1*).
Selon le rapport 2017 de l'IHME [11], la lutte contre le VIH/sida représente 24,2 % de la totalité des financements de l'aide en santé. Il faut noter que 58,1 % de ces financements sont destinés à l'Afrique subsaharienne, qui concentre 77 % de la charge mondiale de l'épidémie. Cette mobilisation financière a été particulièrement importante (et exemplaire) depuis 2000. Mais les dépenses liées au VIH/sida ont stagné, voire régressé ces dernières années, après avoir atteint un pic en 2013 ; elles sont très dépendantes de la volonté du gouvernement américain, qui fournit à lui seul plus de la moitié du financement mondial depuis 2008.
Ces financements ne sont pas suffisants pour éradiquer le VIH/sida comme menace pour la santé publique d'ici 2030 [12], ONUSIDA estime qu'il faudra 26,2 milliards de dollars pour financer la riposte au sida en 2020. En 2016, les ressources disponibles se sont élevées à 19,1 milliards de dollars et, en 2017, 21,3 milliards de dollars ont été mis à disposition à cette fin dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Un élargissement des ressources est nécessaire, provenant des donateurs mais aussi des ressources nationales consacrées au VIH pour combler la différence et en finir avec les épidémies de VIH, de tuberculose et de paludisme en tant que menace de santé publique d'ici 2030, conformément aux ODD.
Au-delà de l'importance des volumes financiers récoltés grâce à cette dynamique mondiale, il est important de noter que le tiers des financements provient des organisations multilatérales, comme le Fonds mondial et UNITAID. La circulation des capitaux n'est plus seulement « bilatérale » (d'État à État), elle ne dépend plus seulement de règles fixées par les États entre eux, elle est devenue mondiale et se développe dans ce cadre.

Dimension normative de la mondialisation de la lutte contre le VIH/sida

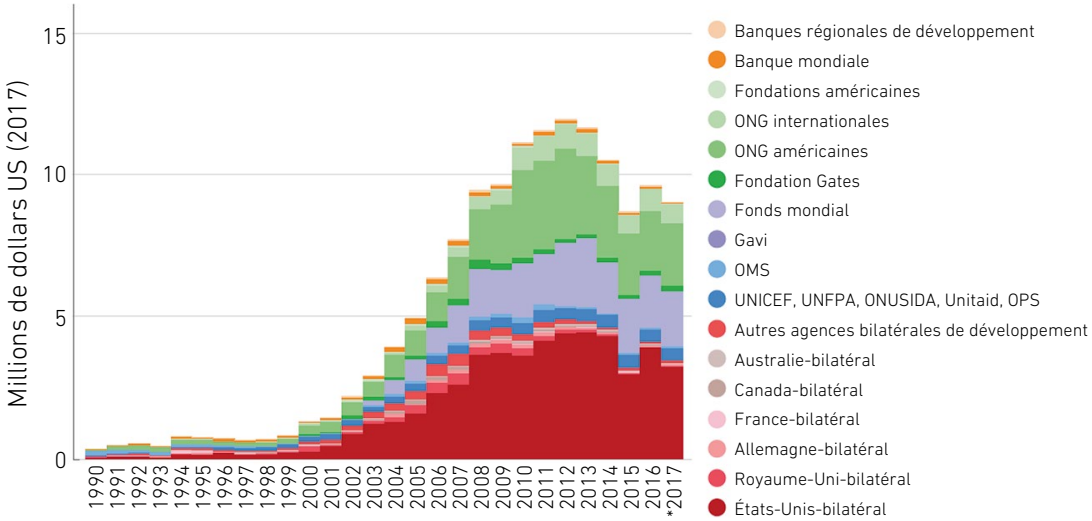
Les politiques internationales de lutte contre le sida sont le fruit des interactions de l'ensemble des acteurs impliqués, qui conduisent à la production d'idées, de représentations et de valeurs communes. On peut considérer que ces dernières constituent un ensemble de « normes », principes et règles, plus ou moins formelles, que les acteurs sont censés respecter.
Cette lutte est d'abord jalonnée de véritables injonctions collectives, fondées à la fois sur les évolutions épidémiologiques et les avancées de la science. On retiendra notamment l'« *Initiative 3 by 5* » lancée par l'OMS en 2003 pour mettre 3 millions de personnes sous traitement ARV d'ici 2005, l'objectif d'« accès universel à la prévention, au traitement, aux soins et au soutien en matière de VIH/sida d'ici 2010 » ou encore la stratégie « 90-90-90 » de l'ONUSIDA, qui fixe des cibles collectives pour 2020. Cette cible a été portée à « 95-95-95 » à l'horizon 2030 (cf. *chapitre « Indicateurs épidémiologiques, objectifs et défis pour mettre fin à l'épidémie du VIH »*).

Figure 1 Financement de la lutte contre le sida

1a Répartition des sources de financement en 2018 (sources IHME retraitées)



1b Aide au développement en santé dédiée au VIH/sida par canal de financement, 1990-2017



ONG = Organisations non gouvernementales. OPS = Organisation panaméricaine de la Santé. ONUSIDA = Programme commun des Nations unies sur le VIH/sida. FNUAP = Fonds des Nations unies pour la Population. UNICEF = Fonds des Nations unies pour l'Enfance. OMS = Organisation mondiale de la santé.

**Les estimations pour 2017 sont provisoires.*

Source : Financing Global Health Database 2017.

S'ils pouvaient sembler irréalistes au niveau mondial, ces objectifs, repris et diffusés par les organisations internationales, ont permis de lancer des dynamiques mondiales, de créer un agenda collectif et de rassembler l'ensemble des acteurs derrière des objectifs communs.
Certaines règles ou certains principes sont devenus de véritables paradigmes de la lutte contre le VIH/sida : lutte contre la discrimination, approche par les droits, priorités données aux populations marginalisées, approche participative, égalité de genre, etc. Ces nouvelles normes structurent la lutte contre le sida, au sens où le respect de ces principes conditionne en général l'accès aux financements.
Enfin, des avancées de la recherche ont été déclinées en recommandations afin d'être mise en œuvre largement. On peut citer la succession des stratégies de dépistage [13] (dépistage volontaire, dépistage ciblé vers des populations spécifiques, dépistage à l'initiative du soignant, stratégie « *Test and Treat* » etc.) (cf. *chapitres « Prévention »*). Pourtant, ces politiques sont trop souvent déclinées sur le terrain de manière standardisée, sans être forcément bien ajustées au contexte, aux réalités et aux dynamiques de chaque pays.

La lutte contre le VIH/sida impose une approche multidisciplinaire

La dernière des trois caractéristiques des enjeux de santé mondiale réside dans le fait qu'ils doivent être appréhendés selon une approche multidisciplinaire de la santé.
L'approche « santé mondiale » postule que la santé est un bien commun mondial [14]. Cette vision prend en compte la complexité et l'interdépendance des déterminants de la santé (revenus, éducation, intégration sociale, genre, etc.) ; elle appelle donc à une approche multidisciplinaire (médecine, biologie, économie, sociologie, anthropologie, etc.), mobilisant l'ensemble des acteurs (personnels de santé, chercheurs, militants associatifs, décideurs publics, entrepreneurs privés, etc.) et proposant des approches multisectorielles (touchant à l'éducation, à l'économie, aux transports, au commerce, etc.). L'histoire de la lutte contre le VIH/sida est emblématique de ces trois dimensions.

Dépasser une approche strictement biomédicale de la santé

Si la transmission du VIH est en partie liée aux comportements individuels, la dynamique de l'épidémie dépend beaucoup des environnements dans lesquels les individus évoluent, avec leurs caractéristiques socioéconomiques, culturelles, épidémiologiques… Du fait de toutes les comorbidités et pathologies qui lui sont associées, infectieuses mais aussi chroniques ou métaboliques non transmissibles, l'infection à VIH nécessite un travail en commun des multiples professionnels de santé prenant en charge les patients. Lutter efficacement contre le VIH/sida oblige donc à une transdisciplinarité au sein des spécialités médicales et des sciences de la santé et, au-delà, vers les sciences humaines. Cette approche transdisciplinaire, nécessaire pour bien d'autres problèmes de santé, a été particulièrement mise en lumière par le VIH.

Coordonner une approche multi-acteurs

De nouveaux interlocuteurs (associations de patients, regroupements de populations particulièrement touchées et vulnérables, ONG locales, etc.) ont progressivement émergé partout au niveau international, notamment dans les pays à ressources limitées. La stratégie d'accès universel à la santé vise à renforcer l'accès à la prévention, au

dépistage et aux soins du plus grand nombre, notamment des populations les plus vulnérables et marginalisées. Cette volonté impose de nouvelles stratégies, qui impliquent les acteurs communautaires.
D'autres acteurs ont émergé sur la scène internationale, venant du secteur privé, notamment les fondations philanthropiques comme la Fondation Bill & Melinda Gates, qui occupe aujourd'hui une place centrale dans la lutte contre le sida.
Des réseaux se sont mis en place progressivement : réseaux de recherche, réseaux médicaux, réseaux associatifs, réseaux diplomatiques, qui ont participé à la diffusion de nouvelles pratiques et de nouveaux savoirs. La gratuité des ARV et l'accès aux médicaments génériques ont été le fruit d'une coalition entre chercheurs, associations de patients et acteurs publics.
L'environnement institutionnel de la lutte contre le sida a intégré ces nouveaux acteurs dans des mécanismes de gouvernance mondiale, au nom d'une approche dite « participative ». Cette approche multi-acteurs a considérablement enrichi la lutte contre le sida au niveau mondial, mais elle l'a rendue aussi plus complexe, chaque acteur conservant ses stratégies, ses intérêts et sa façon de concevoir la lutte contre le sida.

Penser la santé en interdépendance avec les autres secteurs du développement

Les ODD fixés en 2015 affichent clairement l'idée que des liens forts et interdépendants existent entre les différents secteurs du développement et qu'une décision prise dans l'un d'entre eux (la santé, l'éducation, l'agriculture, l'urbanisme ou l'égalité hommes-femmes par exemple) a des répercussions sur les autres. La création de l'ONUSIDA en 1994 (agence transversale à toutes les agences sectorielles des Nations unies) et la mise en place de programme nationaux de lutte contre le VIH/sida directement rattachés au plus haut niveau de l'État (et non plus aux ministères chargés de la santé) dans la grande majorité des pays africains, témoignent de cette approche. Impliquer le ministère de l'Éducation (pour intégrer le sida dans les programmes scolaires), impliquer le ministère des Transports (pour renforcer la sensibilisation des routiers, particulièrement vulnérables) ou impliquer le ministère de la Justice (pour mieux lutter contre la discrimination) a du sens en matière de lutte contre le sida. Il y aurait beaucoup à dire sur l'efficacité des programmes mis en place, et beaucoup de leçons à tirer [15], mais il est important de reconnaître le caractère précurseur du VIH/sida en matière d'approche multisectorielle.

Finalement, le VIH/sida répond donc bien aux trois caractéristiques des enjeux de santé mondiale selon Jeffrey Koplan : transcender les frontières nationales, appeler à une action collective et imposer une approche multidisciplinaire, et il est ainsi totalement emblématique des enjeux de la santé mondiale. Il a été un accélérateur de cette nouvelle façon de penser les questions de santé mondiale et même, plus largement, les questions de développement durable. Mais pour réussir à éteindre l'épidémie il faut aller plus loin et adopter une approche plus transversale, intégrée et coordonnée de la lutte contre le VIH/sida dans le contexte dynamique de la santé mondiale ; en œuvrant par exemple pour le renforcement des systèmes de santé et pour une couverture santé universelle, et en intégrant d'autres initiatives de lutte contre des maladies transmissibles et non transmissibles.

Les communautés et les associations au cœur du dispositif pour la maîtrise de l'épidémie

Les associations de PVVIH et les malades eux-mêmes ont été d'emblée au cœur des évolutions stratégiques de la lutte contre le sida. Ces points ont été développés plus haut (cf. *§ « Historique »*). Aujourd'hui encore, c'est sur cet engagement que repose, en grande partie, l'espoir de maîtriser l'épidémie, notamment dans les pays à ressources limitées. L'implication des communautés est nécessaire pour renforcer l'efficacité des politiques de dépistage (TROD), pour le développement des mesures de prévention (PrEP), pour la réduction des risques en matière d'usage de drogues et, globalement, pour la diffusion de l'information et l'accompagnement des PVVIH.

Dans beaucoup de pays du Sud, ou à ressources limitées, les faiblesses du système de santé sont compensées, en partie au moins, par l'engagement des communautés et des associations ; le suivi et l'observance des traitements nécessitent un renforcement de l'information des patients que les professionnels de santé peinent à organiser.

De nouvelles fonctions, de nouveaux métiers apparaissent : médiateurs, pairs éducateurs, accompagnateurs, véritables traits d'union entre soignants, communautés et PVVIH. La démédicalisation et la délégation de tâches sont indispensables dans des pays où la prévalence du VIH est élevée et les ressources humaines médicales insuffisantes, mais pas seulement dans ces pays. Ce renforcement de la professionnalisation des acteurs communautaires permet l'efficacité de leur engagement ; la présence importante du monde communautaire dans tous les grands congrès et colloques sur le VIH illustre cette vitalité et l'importance des complémentarités entre le monde communautaire, le monde académique et celui des professionnels de santé.

La présence du monde communautaire et des représentants des malades au sein même des institutions nationales ou internationales, dont le Fonds mondial, est un acquis de démocratie sanitaire. Ce partage des responsabilités est en faveur d'un monde plus équitable : la lutte contre le VIH est un exemple emblématique des luttes pour le respect des droits de l'homme. Dans un éditorial du *Lancet HIV* du 19 février 2019 rédigé en réponse à des déclarations budgétaires du président américain D. Trump et titré « *The USA can end its HIV epidemic if it gets the politics right* », l'idée était développée que la fin de l'épidémie ne serait pas possible sans une politique de santé publique respectueuse des droits humains.

Il faut désormais mettre cette stratégie de mobilisation au service de toutes les questions de santé : c'est le sens des ODD.

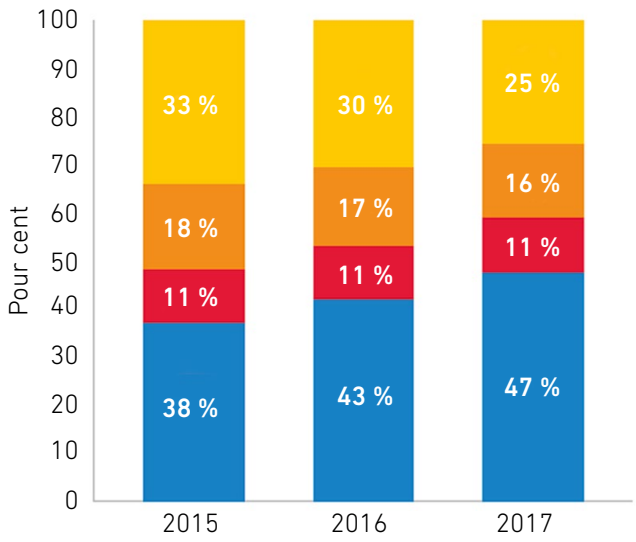
Les enjeux pour demain

Dépister le VIH et contrôler sa réplication

Grâce aux ARV qui permettent de contrôler la réplication du virus et de prévenir sa transmission, l'infection par le VIH est devenue une maladie chronique. Pour obtenir cet impact individuel et collectif des traitements, il faut tout d'abord identifier les PVVIH dans la population (dépistage des populations les plus exposées avec le développement récent des autotests, permettant de s'affranchir de la stigmatisation liée au VIH), ensuite faire entrer ces personnes dans le système de soins, faire en sorte qu'elles adhèrent au traitement, les maintenir dans le système de soins et, enfin, que ce dernier

s'adapte aux conditions de vie des PVVIH, en particulier dans les zones rurales où l'éloignement des centres de distribution des médicaments rend plus difficile leur accès.
L'analyse des « cascades » 90-90-90 actuelles dans différents pays montre que cet objectif est difficile à atteindre, y compris dans des pays à revenus élevés comme les États-Unis. Ces objectifs ont le mérite de souligner la nécessité de mener de front les trois actions indissociables : dépister, traiter et contrôler. Il n'y aura pas de maîtrise de la pandémie si l'un des trois objectifs n'est pas atteint. L'efficacité des traitements ARV assure, sous réserve d'observance, les 90 % de patients sous traitement contrôlés. En revanche, le dépistage de 90 % des personnes atteintes demeure très difficile.
Les résultats publiés en 2017 par ONUSIDA montrent les difficultés à atteindre, au bout du compte, une suppression de la réplication virale chez plus de 50 % des PVVIH, avec de fortes disparités (*figure 2*). Le monitorage du traitement impose le recours à la mesure de la charge virale qui, le plus souvent, n'a pas accompagné la distribution des ARV. La « cascade » est assez pentue dans toutes les régions du monde et les pourcentages de charges virales contrôlées sont très en deçà des objectifs : 16 % au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, 25 % en Afrique de l'Ouest et Afrique centrale, 34 % dans la région caraïbe.
Nous sommes donc encore très loin de la maîtrise de l'épidémie : il ne faut surtout pas relâcher les efforts.

Figure 2 Évolution des écarts dans la cascade de soins entre 2015 et 2017 au niveau mondial



Écart dans le dépistage : pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui ne connaissent pas leur statut et ne suivent pas de traitement

Écart dans le traitement : pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui connaissent leur statut et ne suivent pas de traitement

Écart dans la suppression de la charge virale : pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement mais n'ont pas une charge virale supprimée

Charge virale supprimée : pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement et ont une charge virale supprimée

Source : Rapport ONUSIDA 2018, https://www.unaids.org/fr

Et quand bien même ces fameux 90-90-90 seraient atteints, seuls finalement 73 % de la population VIH seraient contrôlés, ce qui ne suffira pas pour réduire l'incidence du VIH. Il faut aller plus loin : 95-95-95 est l'objectif pour 2030.

Le contrôle de l'épidémie ne sera possible que si ces objectifs sont couplés à des objectifs de prévention. Les outils efficaces existent : préservatifs, circoncision médicale volontaire pour les hommes, PrEP et thérapie antirétrovirale pour tous les PVVIH (TasP). La combinaison de ces options est nécessaire.
Il faut améliorer l'implémentation de ces outils, en particulier dans les pays du Sud. Ces stratégies n'atteindront leurs objectifs qu'en luttant contre toutes les formes de discrimination.
Le débat reste ouvert entre approches verticales, efficaces mais qui atteignent leurs limites, dans la lutte contre le VIH en particulier, et intégration des programmes de lutte au sein de systèmes de soins qui souffrent toujours de graves faiblesses.

Maîtriser les contraintes économiques

Dans la période 2000-2016, les évolutions des dépenses mondiales de santé ont globalement connu une progression importante. Les messages clés délivrés dans le rapport de l'OMS sur les dépenses de santé dans le monde sont instructifs [16] :

- les dépenses de santé croissent plus vite que le PIB, davantage dans les pays à faibles et moyennes ressources (+ 6 %) que dans les pays à ressources élevées (+ 4 %) ;
- dans les pays à ressources modérées ou faibles, les dépenses de santé par habitant ont doublé depuis 2000 ;
- les mesures pour renforcer les soins de santé primaires accaparent plus de la moitié de ces ressources dans ces pays, mais les fonds publics n'y concourent que pour moins de 40 %.

Ainsi, en 2016, les dépenses mondiales de santé ont atteint 7 500 milliards de dollars, soit 10 % de la richesse mondiale (PIB). Les dépenses moyennes par personne ont atteint 1 000 $/an, mais la moitié des pays dépensent moins de 350 $/an/habitant.
Les dépenses publiques de santé se sont accrues dans tous les pays (revenus élevés et modérés) mais pas dans les pays à bas revenus. Elles sont ainsi passées, entre 2000 et 2016, de 4,5 % à 6 % dans les pays à revenus élevés, de 3 % à 3,7 % dans les pays à revenus moyens, fourchette haute (*upper middle income*), de 1,7 % à 2,4 % dans les pays à revenus moyens, fourchette basse (*lower middle income*) ; elles stagnent à 1,5 % dans les pays aux ressources les plus limitées (*low income countries*) [16].
Ces croissances en pourcentage masquent d'une certaine façon les écarts considérables entre pays riches et pauvres ; si l'on regarde les évolutions en termes de dépenses publiques moyennes de santé par personne, on note que pour cette période 2000-2016, les montants vont de 1 357 $/personne en 2000 à 2 257 $/personne en 2016 dans les pays riches, contre 130 $ à 270 $ dans les pays à revenus moyens et 30 $ à 58 $ dans les revenus moyens fourchette basse. Quant aux plus pauvres, ces dépenses publiques de santé vont de 7 $/personne en 2000 à 9 $/personne en 2016 !
Comment, dans ce contexte de raréfaction des ressources, faire face aux immenses défis de la santé mondiale, dans une approche qui se veut équitable ou, tout au moins, moins dramatiquement inégalitaire ? Comment défendre une approche plus transversale, intégrée et coordonnée de la lutte contre le VIH/sida, pour le renforcement des systèmes de santé et pour une couverture santé universelle (cf. *infra*), en intégrant d'autres initiatives de lutte contre des maladies transmissibles et non transmissibles ?
Le seul accroissement de la part des budgets nationaux dédiée à la santé ne permettra pas aux pays les plus pauvres de répondre à leurs besoins de financements élémentaires dans ce secteur. Un rééquilibrage international est indispensable, s'appuyant

sur des mécanismes pérennisés pour abonder des fonds pour la santé, indexés sur l'accroissement des inégalités.
Entre 2000 et 2015, 562 milliards ont été dépensés pour le VIH dans le monde, dont 57 % ont été financés par les gouvernements. Le pic de dépenses pour le VIH a avoisiné les 50 milliards en 2013, avec une légère régression en 2015 ; les pays plus pauvres et les pays à revenus moyens ont représenté près de 75 % du poids de la maladie, et seulement 36 % de ces dépenses [17].
Ces chiffres confirment l'insuffisance des financements disponibles pour les pays les plus pauvres.

Le VIH dans le fardeau mondial des maladies

Une évolution majeure des besoins

Les chiffres de la situation mondiale du VIH ont été rappelés. Une analyse détaillée de la situation montre l'ampleur des défis qui restent devant nous : une concentration dramatique de l'épidémie sur le continent africain, qui regroupe les 2/3 des PVVIH du monde et 2/3 des nouvelles infections, et une progression inquiétante de l'incidence en Europe de l'Est et en Asie. La stigmatisation des populations atteintes s'exacerbe dans beaucoup de pays et elle constitue le premier frein au dépistage, à l'accès au traitement et aux stratégies de prévention.
Le « plan d'accélération de la riposte » proposé par ONUSIDA comporte 10 engagements majeurs visant à renforcer l'accès aux traitements et à la prévention ainsi qu'à réduire les inégalités, mais on en retient tout particulièrement l'engagement de sortir le VIH/sida de son isolement, et la nécessité d'intégrer à la lutte l'accès à un système de santé par une couverture santé universelle (cf. *infra*) couvrant d'autres pathologies, infectieuses (hépatites, HPV…) ou non.
Car le fardeau mondial des maladies va bien au-delà des maladies transmissibles. Les maladies non transmissibles représentent les 2/3 de la mortalité mondiale. Des interactions existent entre les maladies non transmissibles et transmissibles, soulignant l'intérêt de stratégies combinées de lutte.
Les maladies métaboliques (diabète en particulier), cardiovasculaires (HTA, AVC) et les cancers (dont beaucoup sont viro-induits) constituent des priorités majeures de la santé mondiale, fortement liées au vieillissement de la population. La prévalence de ces maladies doit conduire à un renforcement des politiques de prévention, en particulier sur les déterminants nutritionnels (sucres, lipides, sel). Information des populations, éducation thérapeutique et délégation des tâches pour le suivi et l'observance des traitements sont à promouvoir, comme cela a été fait contre le VIH.
La santé mentale ne peut être ignorée dans cette approche de santé mondiale, elle est prise en compte dans les ODD. Elle figure dans les cinq premières causes de perte de bonne santé dans le monde. La santé mentale partage avec le VIH les questions de la dignité des personnes, de leur respect et de leurs droits.

Vers une couverture santé universelle, indissociable de la mondialisation de la santé

La couverture santé universelle (CSU) est le défi sans doute le plus important face aux enjeux de la santé mondiale [18]. Elle a pour objet « *d'assurer à tous ceux qui peuvent en*

avoir besoin des services de promotion, de prévention, de traitement, de réadaptation ou de palliation, qui soient d'une qualité suffisante pour garantir d'éventuels gains en matière de santé » (rapport mondial OMS 2017). L'équation est connue : les besoins en santé et les dépenses pour y faire face vont croissant avec le vieillissement de la population et l'émergence des maladies chroniques non transmissibles, mais aussi avec les progrès technologiques et thérapeutiques. Les coûts de la santé augmentent plus vite que le PIB mondial. Il faut accorder davantage de moyens à la santé, et singulièrement dans les pays les plus pauvres, où les populations sont les plus vulnérables, les plus exposées et les moins bien protégées. Cette nécessité appelle à davantage de solidarités, celles-là même que seul le VIH a su créer. Aucune maladie n'avait permis cela avant lui ; mais si les moyens attendus pour maitriser l'épidémie de VIH, notamment au travers des contributions des pays riches au Fonds mondial, ne sont pas au rendez-vous des années 2020, comment répondre de façon plus large aux besoins ?
C'est à ce titre que les développements de la CSU apparaissent comme une voie incontournable, mais difficile à mettre en œuvre dans des pays où l'économie informelle est à la base de l'organisation financière. Le rôle de l'État demeure souverain, mais l'obligation de cotisation complexe à organiser. La mobilisation citoyenne sur ces sujets d'équité en santé doit demeurer forte. Le renforcement mondial de la santé passe par une réduction des inégalités, et la CSU est un dispositif clé à cet égard : cotiser selon ses moyens, consommer selon ses besoins. Pour l'OMS, cet objectif de la CSU est la seule voie pour permettre de répondre au droit à la santé pour tous. Cela suppose des niveaux plus élevés de dépenses pour la santé publique, mais aussi de remplacer les mécanismes de financement volontaires par des mécanismes plus efficaces et équitables reposant sur des contributions obligatoires.
Chaque année plus de 100 millions de personnes basculent sous le seuil de pauvreté du fait des dépenses de santé : le défi de la santé mondiale doit y répondre, sur ces principes d'équité que le VIH a si bien su affirmer.

Conclusion

Le VIH a changé le monde de la santé ; il a sans doute changé le monde tout court. La lutte contre l'épidémie de VIH/sida a forgé une nouvelle conception de la santé qui se veut plus solidaire, plus respectueuse des valeurs de l'identité de chacun, dans une recherche constante d'efficacité, de partage des progrès, grâce à la contribution active des associations, des communautés, des patients eux-mêmes, avec aussi l'appui de professionnels de la santé souvent très militants dans ce combat exemplaire.
Le combat n'est pas gagné. Un long chemin reste à accomplir, en particulier pour le respect des valeurs et de l'identité de chacun. La lutte contre la stigmatisation est la première des exigences pour assurer un accès équitable au système de santé. Le respect de ce droit fondamental est une condition pour maitriser effectivement l'épidémie à l'horizon 2030.
Il faut aussi, dans une économie très contrainte au regard des coûts de la santé, renforcer les moyens dédiés à la prévention et aux soins, et valoriser les stratégies les plus efficientes. Plus que jamais, des approches intégrées et de proximité sont nécessaires ; mais l'accessibilité ne doit pas se faire au détriment de la qualité. Il faut mener de front cette double exigence. Là encore, la mobilisation citoyenne doit rester vigilante.
Enfin, les horizons de la santé apparaissent très chargés de risques importants : migrations des populations, fermeture des frontières, exclusion des minorités, repli identitaire, dans un environnement climatique très préoccupant et devant des raréfactions

des ressources naturelles qui pourraient lourdement peser sur les plus vulnérables. Non, le combat n'est pas gagné, mais le VIH a montré une voie de progrès réel : gardons ce cap.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Koplan JP, Bond TC, Merson MH, *et al.* Towards a common definition of global health. *Lancet* 2009;373:1993-5.

[2] Statistiques mondiales de l'ONUSIDA. [Internet] https://www.unaids.org/fr

[3] Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, *et al.* The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014;346:56-61.

[4] Minard A, Robert A. Évolution microbienne et histoire humaine. Entretien avec Jared Diamond. Propos recueillis, traduits et présentés par Adrien Minard et Aurélien Robert. *Tracés*. 2011;(21):217-34.

[5] Avant-propos de la déclaration d'engagement sur le VIH-Sida. Session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le VIH/ Sida, 25-27 juin 2001. [Internet] https://www.un.org/fr/ga/sessions/special.shtml

[6] Atlani-Duault L, Vidal L. Le moment de la santé globale. Formes, figures et agendas d'un miroir de l'aide internationale. *Revue Tiers Monde* 2013;3:207-16.

[7] Couderc N, Drouhin N, Ventelou B. SIDA et croissance économique : le risque d'une « trappe épidémiologique ». *Revue d'économie politique* 2006;116:697-715.

[8] Tchiombiano S, Nay O, Eboko F. Le pouvoir des procédures : les politiques de santé mondiale entre managérialisation et bureaucratisation. L'exemple du Fonds mondial en Afrique de l'Ouest et du centre. *In* : Grégoire E, Kobiané JF, Lange MF, eds. L'État réhabilité en Afrique : réinventer les politiques publiques à l'ère néolibérale. Paris : Karthala ; 2018. 355 p.

[9] Nay O. Les politiques de développement. *In* : Borraz O, Guiraudon V (dir.). Les politiques publiques : changer la société. Paris : Presses de Sciences Po, 2010, pp. 139-170.

[10] Browne S. Vertical Funds: New Forms of Multilateralism. *Global Policy* 2017;8(Suppl.5):36-45.

[11] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Financing Global Health 2017: Funding Universal Health Coverage and the Unfinished HIV/AIDS Agenda. Seattle, WA: IHME, 2018. [Internet] http://www.healthdata.org/policy-report/financing-global-health-2017

[12] Bekker LG, Alleyne G, Baral S, *et al.* Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society-Lancet Commission. *Lancet* 2018;392:312-58.

[13] Berdougo F, Girard G. La fin du sida est-elle possible ? Paris : Textuel ; 2017. 188 p.

[14] Think tank Santé mondiale 2030. Notre vision de la santé mondiale. 6 p. [Internet] http://santemondiale2030.fr/wp-content/uploads/2018/09/Notre-vision-aout-2018.pdf

[15] Tchiombiano S, Delfraissy JF. HIV-AIDS and noncommunicable diseases: A shared vision. *Med Santé Trop* 2018;28:343-4.

[16] Soucat A, Kutzin J, *et al*. Public spending on health : A closer look at global trends. Genève : OMS, 2018. 52 p. [Internet] https://www.who.int/health_financing/documents/health-expenditure-report-2018/en/

[17] Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Spending on health and HIV/AIDS: Domestic health spending and development assistance in 188 countries, 1995-2015. *Lancet* 2018;391:1799-829.

[18] Rapport mondial de suivi 2017 : la couverture-santé universelle : Résumé analytique [Tracking universal health coverage: 2017 global monitoring report]. Genève : Organisation Mondiale de la Santé et la Banque internationale pour la reconstruction et le développement/La Banque mondiale ; 2018 (WHO/HIS/ HGF/17.2). Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310926/WHO-HIS-HGF-17.2-fre.pdf

Hépatites virales

Épidémiologie et prévention vaccinale de l'hépatite B

Coordination : Antoine Jaquet

Hépatite B : données chiffrées

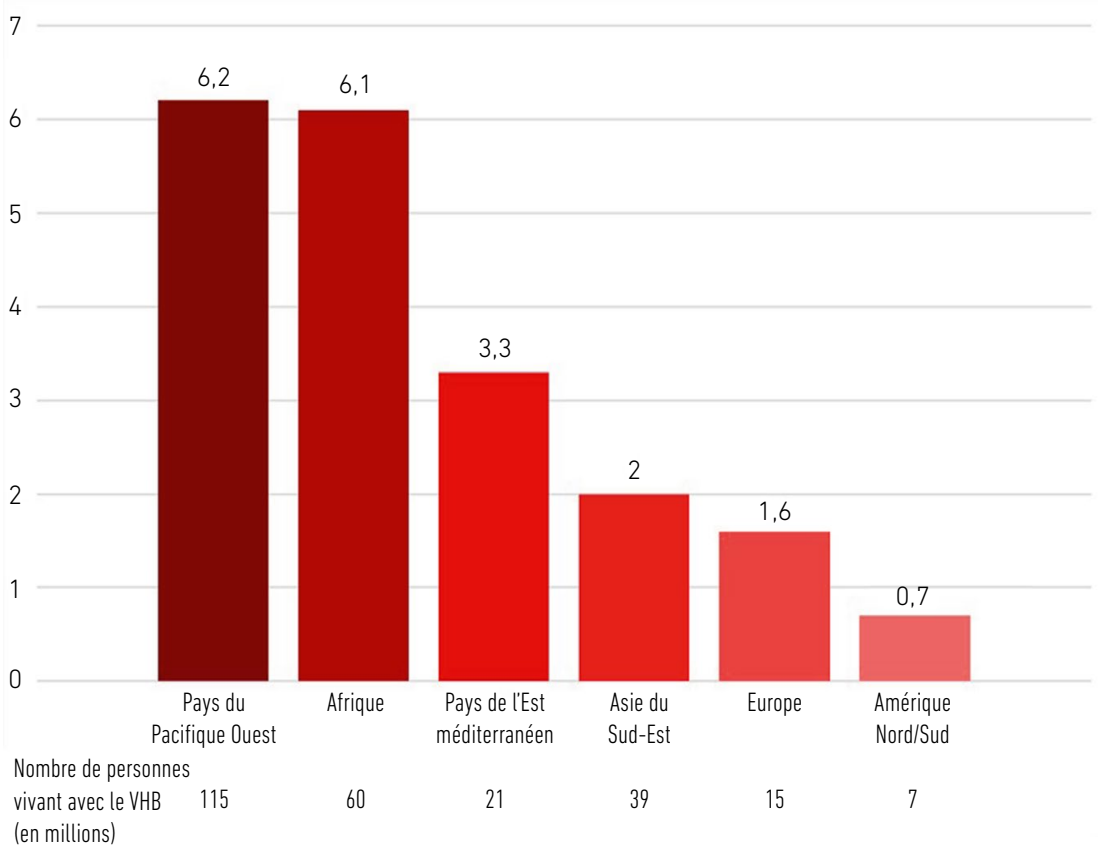
Antoine Jaquet

Dans le monde, on estime actuellement à plus de deux milliards le nombre d'individus qui ont été en contact avec le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie. Les manifestations cliniques et l'histoire naturelle de l'infection aiguë par le VHB dépendent fortement de l'âge de la personne infectée. L'infection aiguë est presque toujours asymptomatique chez les enfants, alors qu'elle est symptomatique (ictère, asthénie, troubles digestifs) pour un tiers des adultes infectés. Exceptionnellement, celle-ci est fulminante (< 1 % des cas), engageant alors le pronostic vital par insuffisance hépatique aiguë. L'infection à VHB chronique est définie comme la persistance de l'antigène de surface (Ag HBs) dans le sang pendant au moins six mois.

En 2015, environ 275 millions [199-361] de personnes étaient porteuses d'une infection chronique à VHB [1]. Les hépatites virales sont, chaque année, à l'origine de près de 1,34 million de décès dans le monde dont la majorité (66 %) sont attribuables au VHB, c'est-à-dire davantage que le nombre de décès attribuables au VIH. De plus, les récentes estimations du fardeau mondial des maladies (*Global Burden of Disease Study*) rapportaient une augmentation globale de la mortalité liée aux hépatites entre 1990 et 2013, du fait d'un nombre croissant des cas de cirrhose et de cancer du foie [2].

L'infection chronique à VHB est inégalement répartie dans le monde. On distingue des zones de haute prévalence (≥ 8 % en population générale), de prévalence intermédiaire (entre 2 et 7 %) et de faible prévalence (< 2 %). L'infection par le VHB touche principalement le continent africain et la région du Pacifique Occidental, avec des taux de prévalence de l'Ag HBs de 6,1 % et 6,2 %, contre 3,5 % en population générale au niveau mondial (*figure 1*) [1]. Dans les pays du Nord, le renforcement des campagnes de vaccination, l'amélioration de la sécurité des produits transfusionnels et la mise en place d'interventions de réduction des risques auprès des usagers de drogues ont entraîné une diminution de la prévalence de l'infection à VHB [3]. Ainsi, l'Europe de l'Ouest présente une prévalence de l'infection chronique à VHB parmi les plus faibles au monde (1,6 % en 2015) (*figure 1*). Au-delà du contexte géographique, d'autres facteurs sociodémographiques sont associés à une plus grande prévalence de l'infection chronique à VHB, tels que le sexe masculin, la vie en zone rurale ou l'appartenance à un groupe à risque comme les usagers de drogues injectables ou les populations issues d'un pays à forte endémicité pour le VHB [4].

Figure 1 Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B (Ag HBs) en population générale dans le monde en 2015



Source des données chiffrées : WHO, Global hepatitis report, 2017. https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

Cas de la France

Une enquête nationale menée en France métropolitaine en 2004 auprès de la population générale adulte avait estimé la prévalence de l'infection par le VHB à 0,65 %, ce qui représentait 280 821 porteurs chroniques du virus [5]. Les autres données relatives à l'estimation de la prévalence de l'infection chronique à VHB en France concernent essentiellement les populations clés : hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), usagers de drogues injectables et personnes originaires des zones endémiques [6]. Cette prévalence est estimée à 0,6 % chez les HSH et jusqu'à 1,5 % en cas d'infection VIH associée, à 2,1 % chez les usagers de drogues injectables (enquête menée en Île-de-France) et à 5,1 % dans la population afro-caribéenne (enquête menée auprès des individus fréquentant des lieux communautaires en Île-de-France). Entre 2008 et 2011, 81 % des personnes nouvellement prises en charge pour une infection à VHB chronique dans les services spécialisés en France étaient originaires d'un pays de prévalence intermédiaire à forte pour le VHB [7].

Régions endémiques

En Afrique subsaharienne, de nombreux pays présentent une prévalence élevée (> 8 %) de l'infection chronique à VHB, avec des prévalences fluctuant de 5 à 6 % en Éthiopie, au Kenya ou en Afrique du Sud, de 10 à 12 % en Côte d'Ivoire, au Sénégal, au Nigeria, au Cameroun, au Gabon ou au Ghana, et entre 15 et 17 % dans certains pays comme le Mali, la Mauritanie ou le Niger [3]. Dans la région du Pacifique Ouest, certaines zones présentent des prévalences supérieures à 15 %, notamment dans les îles du Pacifique (îles Salomon, Vanuatu, Papouasie Nouvelle-Guinée…). Dans le Sud-Est asiatique, la Chine et la Corée du Sud présentent des prévalences entre 5 et 6 % tandis que certains pays tels que le Laos et le Vietnam ont des prévalences entre 8 et 10 % [3].
On constate depuis les années 2000 une diminution de la prévalence de l'infection chronique à VHB dans la plupart des pays, à l'exception de certains pays de haute prévalence en Afrique subsaharienne ou en Europe de l'Est où celle-ci a tendance à stagner, voire croître dans certains cas [8]. Par ailleurs, les programmes de vaccination de masse, comme celui implémenté à Taïwan au milieu des années 1980, ont montré leur efficacité dans la diminution de la prévalence du carcinome hépatocellulaire chez les enfants [9].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1

[2] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388:1081-8.

[3] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, *et al.* Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546-55.

[4] Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, *et al.* Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J Gastroenterol* 2015;21:11941-53.

[5] Meffre C. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Décembre 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006. 176 p. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/documents/rapport-synthese/prevalence-des-hepatites-b-et-c-en-france-en-2004.-decembre-2006

[6] Sauvage C, Pascal X, Weill-Barillet 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 Epidémiol Hebd* 2015;(19-20):353-9.

[7] Vaux S, Pioche C, Brouard C, *et al.* Surveillance des hépatites B et C. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 28 p. [Internet] http://www.santepubliquefrance.fr

[8] Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis. *J Hepatol* 2017;66:48-54.

[9] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, *et al*. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.

Modes de transmission

Yusuke Shimakawa

La contagiosité du VHB est très importante, sa transmission se produisant par exposition au sang d'une personne infectée ou à d'autres fluides corporels tels que l'exsudat d'une plaie, le sperme, les secrétions vaginales ou la salive [1]. Bien que le sang et l'exsudat des plaies puissent contenir de fortes concentrations du virus, sa concentration est intermédiaire dans le sperme et les sécrétions vaginales, et beaucoup plus basse dans la salive.
Les principaux modes de transmission incluent : 1) la transmission périnatale de la mère à l'enfant (TME), 2) la transmission horizontale du jeune enfant à l'enfant, 3) sexuelle, et 4) iatrogène par exposition à des aiguilles, des seringues ou des produits sanguins contaminés. Les principaux modes de transmission diffèrent géographiquement ; dans les zones où la prévalence de l'infection chronique à VHB est élevée, la plupart des transmissions se produisent au cours de la période périnatale ou durant la petite enfance (de 0 à 5 ans). Dans les régions de faible prévalence (< 2 %), elles se produisent principalement chez les adolescents et les adultes, souvent dans un contexte de comportements à risque (partenaires sexuels multiples, usage de drogues par voie intraveineuse).

Transmission de la mère à l'enfant (TME)

La plupart des TME se produisent durant la période périnatale, en particulier lors de l'accouchement, par contact avec des liquides maternels infectieux lors du passage du bébé dans la filière génitale, la transmission intra-utérine transplacentaire étant peu fréquente. Le risque de TME périnatale est en grande partie déterminé par la quantité de virus circulant dans le sang maternel, représenté par le taux d'ADN du VHB et d'Ag HBe plasmatique, marqueurs de la réplication virale B. En l'absence de mesure préventive, le risque de TME, défini comme la positivité de l'Ag HBs du nourrisson entre 6 et 12 mois, est de 70 à 100 % en Asie et de 40 % en Afrique subsaharienne lorsque la mère est Ag HBe-positive. Ce risque de TME est de 5 à 30 % en Asie et de 5 % en Afrique subsaharienne lorsque la mère est Ag HBe-négative [2]. Dans certains pays, une césarienne facultative peut être proposée avant le début du travail ou la rupture des membranes pour prévenir la TME, cependant son efficacité reste controversée. Le risque de TME est significativement diminué par l'administration d'une première dose de vaccin à la naissance dans les 24 premières heures, avec un risque résiduel de 20 % lorsque les mères sont Ag HBe-positives et proche de 0 % lorsqu'elles sont Ag HBe-négatives [3,4].
La transmission postnatale par contact étroit entre la mère et l'enfant peut survenir. Cependant, rien n'indique que cette transmission se fasse par l'allaitement.

Transmission horizontale : enfant à enfant

Avant l'introduction de la vaccination contre le VHB, les études sérologiques conduites dans les populations d'enfants vivant dans des pays africains de haute endémicité ont constamment rapporté que la prévalence des marqueurs sérologiques témoignant

d'une exposition au VHB était basse durant la première année de vie puis commençait à augmenter progressivement avec l'âge, suggérant l'importance de la transmission horizontale de l'infection à VHB durant l'enfance [5,6].
La transmission horizontale pendant l'enfance se produit principalement de manière intrafamiliale par la mère, le père ou des frères et sœurs porteurs chroniques du VHB, comme suggéré par les quelques données épidémiologiques et phylogénétiques disponibles [6,7]. Cette transmission peut également survenir en collectivité, dans les crèches et les écoles maternelles.
Les mécanismes exacts de la transmission horizontale durant la petite enfance ne sont pas complètement élucidés. La voie la plus probable est l'exposition directe de plaies cutanéomuqueuses au sang d'une personne infectée. La transmission peut également se produire après contact avec de la salive contaminée par morsure, sur des plaies cutanéomuqueuses ou sur peau lésée (par exemple, des mains gercées) [8].
Le VHB peut survivre à l'extérieur du corps humain pendant au moins une semaine. Ainsi, la transmission du VHB peut aussi survenir par le partage d'objets tels que des serviettes, du chewing-gum ou des brosses à dents.

Transmission sexuelle

La transmission sexuelle du VHB représente une proportion importante des nouvelles infections chez les adolescents et les adultes dans les pays où l'infection chronique à VHB a une prévalence faible à intermédiaire. Elle est particulièrement importante chez les HSH, les personnes hétérosexuelles ayant plusieurs partenaires sexuels ou les professionnel(le)s du sexe. Avant l'utilisation des vaccins contre l'hépatite B, la transmission sexuelle était peu fréquente dans les pays à haute prévalence car, la plupart des personnes étant infectées ou exposées au VHB durant les premières années de vie, peu de personnes contractaient une infection à l'âge adulte.

Iatrogénie et consommation de drogues injectables

La transmission du VHB dans le cadre des infections associées aux soins joue un rôle important dans les pays où les pratiques ne sont pas satisfaisantes. Cela inclut la réutilisation du matériel contaminé (en particulier des seringues ou des aiguilles) lors de soins médicaux, dentaires ou esthétiques, le non-respect des pratiques de désinfection et de stérilisation appropriées pour le matériel et les surfaces environnantes ainsi que l'utilisation inappropriée de flacons de médicaments multi-doses [9]. La transfusion sanguine est également une source importante de transmission du VHB dans les rares pays où le sang du donneur n'est pas systématiquement soumis à un dépistage de l'Ag HBs. La consommation de drogues injectables peut également être une source majeure de propagation du VHB en cas de partage de matériel d'injection, notamment dans les zones de faible prévalence du VHB.

Variation des principaux modes de transmission selon les zones géographiques

Avant l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B, la prévalence de l'infection chronique à VHB dans une population était inversement corrélée à l'âge de la contamination,

et donc aux principaux modes de transmission du VHB dans cette population [10]. Par exemple, dans les zones à faible prévalence, la plupart des infections par le VHB se produisent chez les jeunes adultes à la suite de rapports sexuels non protégés ou de la consommation de drogues injectables. En revanche, dans les zones de forte prévalence telles que l'Afrique subsaharienne ou l'Asie, la transmission se fait principalement en période périnatale par des mères infectées ou durant la petite enfance horizontalement, d'un enfant à l'autre.

Par ailleurs, même dans les régions endémiques où la majorité des personnes sont exposées au VHB durant l'enfance, il existe des différences dans la part attribuable à la TME du VHB durant la période périnatale. Alors qu'en Asie, les transmissions périnatale et horizontale représentaient, respectivement, 40 % et 60 % des infections chroniques, en Afrique subsaharienne, ces transmissions représentaient respectivement 10 % et 90 % de ces infections [10]. Le risque de TME étant directement lie au niveau de réplication du VHB, cette différence peut être liée à la différence de prévalence de l'Ag HBe chez les femmes enceintes ayant une infection chronique à VHB (40 % en Asie contre 10-20 % en Afrique subsaharienne), mais aussi à d'autres facteurs tels que les différences de génotypes circulants entre ces deux régions du monde [2]. Une enquête sérologique conduite chez des enfants au Sénégal avant la mise à disposition du vaccin contre l'hépatite B a bien illustré les caractéristiques épidémiologiques de l'infection à VHB dans cette région par le passé [5]. Cette étude a montré que la prévalence de l'exposition au VHB, définie comme la positivité de l'un des trois marqueurs Ag HBs, anticorps anti-HBs ou anti-HBc, augmente avec l'âge : 19,6 % (7-12 mois), 33,4 % (13-24 mois), 67,6 % (2-3 ans), 75,0 % (4-5 ans), 80,0 % (6-7 ans) et atteint 91,2 % à 13 ans. La prévalence de l'Ag HBs était de 11,8 % à l'âge de 12-13 ans. Ainsi, la majorité des individus ont été en contact avec le VHB durant l'enfance et 10 à 15 % sont devenus des porteurs chroniques, principalement par transmission horizontale avec une faible contribution de la TME.

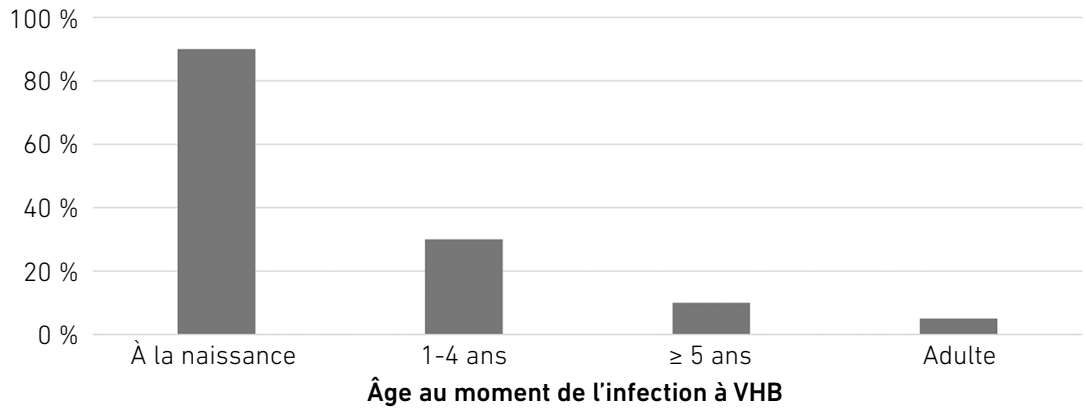
Depuis l'introduction des vaccins contre le VHB dans les programmes de vaccination du nourrisson au cours des trois dernières décennies, on assiste à une transition épidémiologique du principal mode de transmission du virus. En dépit de la recommandation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon laquelle la première dose vaccinale contre l'hépatite B doit être administrée de préférence dans les 24 premières heures suivant la naissance, la couverture de cette première dose vaccinale à la naissance était estimée, dans le monde, à seulement 39 % en 2015, contre 84 % de couverture vaccinale pour le vaccin contre l'hépatite B durant la petite enfance [11]. La vaccination infantile est extrêmement efficace pour réduire le portage chronique du VHB chez les enfants, mais en l'absence d'administration de la première dose dans les 24 premières heures de vie, elle ne protège pas complètement du risque de transmission périnatale du VHB. Sur la base de ces informations, une modélisation mathématique a estimé que la part relative des nouvelles infections chroniques à VHB attribuables à la TME dans le monde pourrait passer de 16 % en 1990 à 50 % en 2030 [12].

Mode de transmission du VHB et histoire naturelle de l'infection chronique au VHB

Il est bien établi que le risque d'infection chronique après une exposition au VHB dépend en grande partie de l'âge au moment de l'infection [13]. L'infection devient chronique

chez, 80 à 90 % des personnes infectées pendant la période périnatale, 20 à 30 % au cours de la petite enfance, < 10 % à l'adolescence et < 5 % à l'âge adulte. Les cinq premières années de vie constituent donc une période critique pour le risque de développer une infection chronique à VHB (*figure 1*). L'immaturité du système immunitaire des nouveau-nés est classiquement suggérée comme le mécanisme expliquant un passage plus fréquent à la chronicité du VHB. Par rapport aux autres voies de transmission, la TME en période périnatale serait associée à un risque plus élevé d'atteintes hépatiques chroniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), en raison du risque plus important de passage à la chronicité. En plus d'augmenter le risque de devenir porteur chronique, la TME augmenterait également la durée et le niveau de réplication virale persistante, conduisant finalement à un risque accru de cirrhose hépatique et de CHC. Une étude réalisée en Gambie a confirmé ce double effet de la TME. Une cohorte comprenant 253 enfants porteurs chroniques, 88 nés de mères positives à l'Ag HBs (groupe TME) et 165 nés de mères négatives à l'Ag HBs (groupe de transmission horizontale), a été suivie pendant une durée médiane de 28 ans [14]. Cette étude a montré que les taux de la charge virale et d'alanine aminotransférase (ALAT) étaient significativement plus élevés dans le groupe TME que dans le groupe à transmission horizontale tout au long du suivi. La charge virale et le taux d'ALAT étaient significativement plus élevés dans le groupe TME que dans le groupe à transmission horizontale. De plus, le risque de développer une fibrose hépatique significative et celui d'être éligible à un traitement antiviral étaient, respectivement, 5,0 et 5,5 fois plus élevés dans le groupe TME que dans le groupe à transmission horizontale. La TME ne représentait que 16 % des infections chroniques par le VHB dans cette cohorte, mais elle était associée à un risque accru d'atteinte hépatique. En effet, la majorité des cas nécessitant un traitement antiviral immédiat (63 %) étaient attribuables à la TME. Ainsi, même si la fréquence de la TME était plus basse en Afrique subsaharienne qu'en Asie, sa prévention constitue probablement un enjeu majeur en Afrique pour réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection chronique par le VHB.

Figure 1 Relation entre âge et risque de portage chronique de l'Ag HBs



Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1

[2] Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1005-17.

[3] Lee C, Gong Y, Brok J, *et al.* Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD004790.

[4] Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, *et al.* Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:396-404.

[5] Barin F, Perrin J, Chotard J, *et al.* Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog Med Virol* 1981;27:148-62.

[6] Whittle H, Inskip H, Bradley AK, *et al.* The pattern of childhood hepatitis B infection in two Gambian villages. *J Infect Dis* 1990;161:1112-5.

[7] Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, *et al.* Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. *J Hepatol* 2001;35:99-104.

[8] Williams I, Smith MG, Sinha D, *et al.* Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *JAMA* 1997;278:2167-9.

[9] Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. *Vaccine* 1999;17:1730-3.

[10] Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, *et al.* Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiol Infect* 1996;117:313-25.

[11] Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2017;92:369-92.

[12] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, *et al*. Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1399-408.

[13] Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000.

[14] Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, *et al.* Natural history of chronic HBV infection in West Africa: A longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut* 2016;65:2007-16.

Vaccination

Fabienne Marcellin

Il existe un vaccin efficace contre l'hépatite B depuis 1982. Les vaccins contre l'hépatite B actuellement disponibles utilisent comme substance active la protéine de surface Ag HBs, et tous sont des vaccins recombinants [1]. En effet, afin d'éviter tout risque de transmission d'agent pathogène, la préparation de vaccins à partir de protéines purifiées provenant du plasma de porteurs chroniques du VHB a été abandonnée. La dose de vaccin destinée aux enfants et adolescents est inférieure de 50 % à celle des adultes : une dose pédiatrique contient de 5 à 10 µg d'Ag HBs contre 10 à 20 µg chez les adultes. Dans certains groupes (personnes immunodéprimées et, notamment, personnes infectées par le VIH et patients sous dialyse), la dose vaccinale est de 40 µg d'Ag HBs [1]. Dans la mesure où les vaccins recombinants contre l'hépatite B disponibles actuellement sont issus de différents procédés de fabrication et contiennent divers adjuvants (par exemple : phosphate d'aluminium et AS04C pour les patients adultes atteints d'insuffisance rénale), l'OMS a émis des recommandations afin de garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins [1].

Efficacité des vaccins

L'efficacité des vaccins est évaluée par la mesure de la concentration d'anticorps anti-HBs : une concentration supérieure ou égale à 10 mUI/ml obtenue 1 à 2 mois après la dernière dose de vaccin en primo-vaccination est un marqueur fiable de protection à long terme contre le VHB [1].
Les données disponibles montrent une efficacité de plus de 95 % chez les nourrissons, enfants et jeunes adultes en bonne santé ayant reçu 3 doses de vaccin. Par ailleurs, chez les nourrissons, aucune différence en termes d'efficacité n'a été mise en évidence entre un schéma à 3 doses et un schéma à 4 doses. En revanche, un retard d'administration de la dose de vaccin à la naissance augmente significativement le risque de transmission périnatale du VHB [1]. Après l'âge de 40 ans, les taux de réponse à la vaccination diminuent, en particulier en présence de certains facteurs (obésité, tabagisme, maladies chroniques). Même si une température comprise entre 2 °C et 8 °C est préférable pour la conservation et le transport des vaccins contre l'hépatite B, ceux-ci montrent une relative thermostabilité (stabilité pendant un mois à 37 °C et pendant une semaine à 45 °C pour certains vaccins monovalents), pouvant faciliter leur mise à disposition au plus près des populations dans les régions où les capacités de stockage au froid sont limitées [1]. Il n'est pas recommandé de les congeler, la congélation pouvant entraîner la séparation de l'antigène et de l'adjuvant.

Tolérance – Risques potentiels liés au vaccin de l'hépatite B

Les vaccins contre le VHB ont un très bon profil de tolérance, confirmé par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) de l'OMS [1,2]. Des réactions transitoires bénignes peuvent être observées, en général dans les 24 heures suivant la

vaccination (douleurs au point d'injection, myalgie ou fièvre) et moins souvent chez l'enfant (< 10 % des cas) que chez l'adulte (30 % des cas) [2]. L'incidence des réactions anaphylactiques graves après la vaccination est estimée à 1,1 cas par million de doses de vaccin (IC 95 % : 0,1-3,9) [1,2]. Le vaccin contre l'hépatite B n'est contre-indiqué que chez les personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave à l'un de ses constituants [2].

Vaccination contre l'hépatite B et risque de maladie démyélinisante

Les études récentes ne démontrent pas de relation de cause à effet entre la vaccination contre le VHB et la survenue de maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques [3]. Aucun lien n'a été scientifiquement prouvé avec d'autres pathologies (syndrome de Guillain-Barré, syndrome de fatigue chronique, leucoencéphalite, névrite optique, myélite transverse, polyarthrite rhumatoïde, mort subite du nourrisson, diabète de type I, maladies auto-immunes, alopécie) [1,4-6].

Intérêt de la vaccination

La vaccination contre le VHB dans le cadre de la prévention de la TME est l'un des leviers majeurs pour atteindre l'objectif d'éradication de l'infection fixé par l'OMS pour 2030 [7]. La vaccination contre le VHB a également un impact majeur chez les adultes. Par exemple, en France, elle a permis une diminution drastique du nombre d'hépatites B fulminantes et du nombre de contaminations des personnels soignants par le VHB. Compte tenu du risque évolutif beaucoup plus sévère lorsque l'infection VHB est contractée durant l'enfance, sa prévention dès le plus jeune âge est un enjeu majeur pour préserver la santé des populations. Combinée à d'autres mesures, dont le dépistage et le traitement des femmes enceintes, la vaccination contre le VHB constitue un outil de prévention clé dans la stratégie de lutte contre la transmission du VHB aux enfants [1,8]. Les résultats d'études de modélisation suggèrent que la vaccination contre le VHB jusqu'en 2013 a permis d'éviter 14,2 millions de cas d'infections chroniques par le VHB chez les enfants de moins de 5 ans [9]. L'intérêt d'une vaccination contre le VHB dans la petite enfance repose sur l'excellente tolérance et efficacité (> 95 %) du vaccin chez le nourrisson et sur la durée de protection qu'il confère (> 15 ans, pas de rappel nécessaire).

Calendrier et schéma vaccinal

L'OMS recommande l'administration d'une dose de vaccin monovalent contre le VHB chez les nourrissons, de préférence dans les 24 heures suivant la naissance (*birth dose*), suivie de 2 ou 3 doses de vaccin monovalent ou de vaccin combiné à valence anti-VHB [1]. L'administration de ces 2 ou 3 doses peut être effectuée soit en même temps que la première et la troisième dose de vaccin à valence diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC) (schéma à 3 doses), soit en même temps que les 3 doses de vaccin à valence DTC (schéma à 4 doses). L'intervalle entre chaque dose de vaccin doit être de quatre semaines au minimum. Le choix entre un schéma de vaccination à 3 ou 4 doses est guidé essentiellement par des raisons pratiques et programmatiques. Dans certains cas précis (par exemple voyage imminent en zone endémique), un calendrier différent peut être proposé. En cas de retard dans le calendrier vaccinal, et quel que soit l'âge, il est recommandé d'utiliser un schéma à 3 doses, en administrant la deuxième dose au

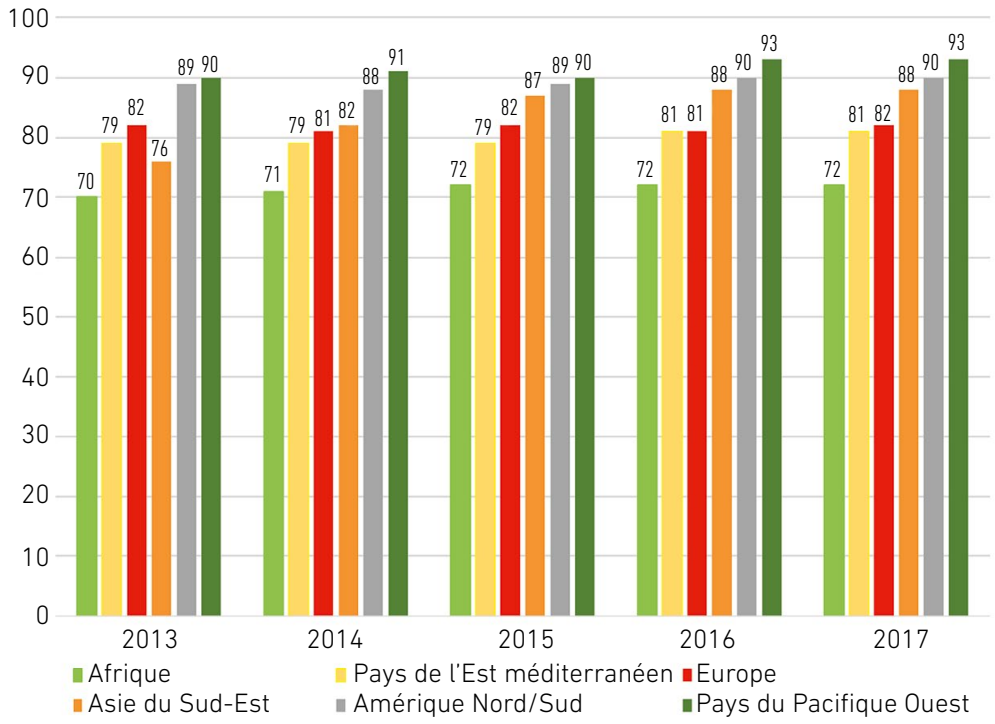
moins un mois après la première, et la troisième dose six mois après la première [1]. En cas d'interruption dans le calendrier, il n'est pas nécessaire de reprendre toute la série d'injections : si l'interruption a lieu après la première dose, il faut administrer la seconde dès que possible, puis la troisième au moins quatre semaines après la seconde ; si l'interruption a lieu après la seconde dose, administrer la troisième dès que possible.
L'administration du vaccin contre l'hépatite B doit être réalisée par injection intramusculaire : dans la cuisse (face antérolatérale) chez le nourrisson et au niveau de l'épaule (muscle deltoïde) chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte [1]. L'administration du vaccin dans le muscle fessier n'est pas recommandée, en raison d'une protection moindre conférée (concentrations moins élevées d'anticorps protecteurs) et de la possibilité de lésions du nerf sciatique.
La vaccination contre l'hépatite B, avec ou sans administration d'immunoglobuline, est également recommandée comme mesure de prophylaxie post-exposition afin de prévenir l'infection après un accident d'exposition au sang.

Couverture vaccinale

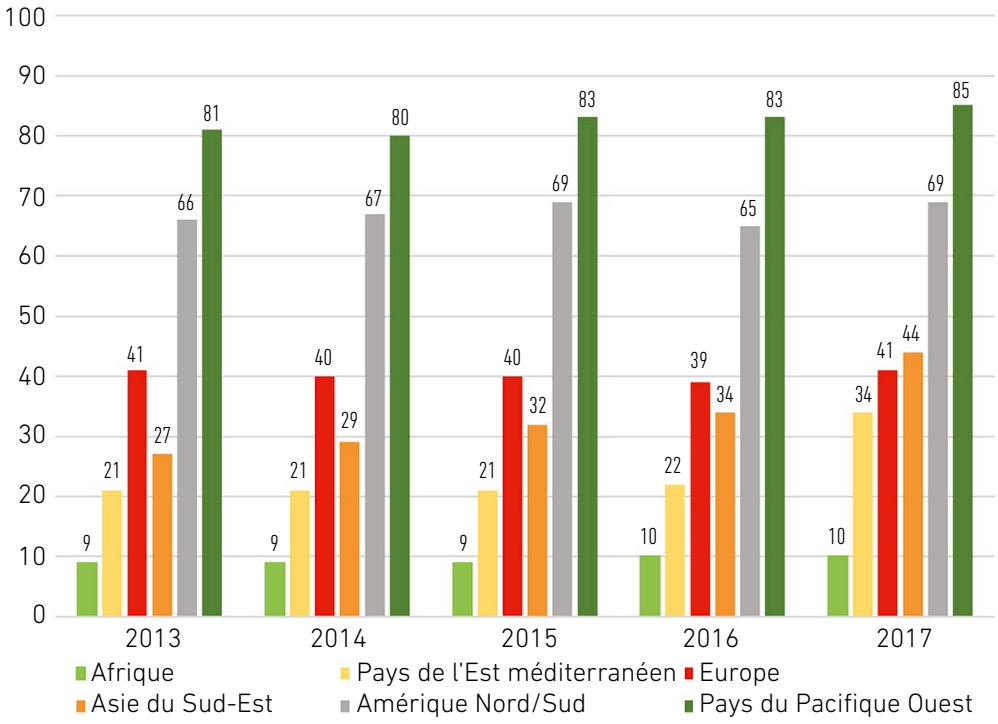
Dans les années 1990, l'Assemblée mondiale de la Santé recommandait l'inclusion de la vaccination contre l'hépatite B dans le calendrier vaccinal infantile. Un long chemin a été parcouru depuis, avec une amélioration significative de la couverture vaccinale depuis le début des années 2000 grâce aux efforts combinés des organismes internationaux et des gouvernements des pays portant le poids de l'épidémie. Le soutien de l'Alliance du vaccin (GAVI), la mise en place par l'OMS en 2011 du programme mondial de lutte contre les hépatites, l'appel de Dakar en 2011 et l'engagement de l'OMS en vue d'obtenir l'élimination des hépatites B et C en 2030 en sont des étapes-clés [8]. En 2015, dans le monde, la couverture vaccinale chez les enfants par les 3 doses de vaccin contre l'hépatite B atteignait 84 %, se traduisant par une baisse de la prévalence de l'hépatite B chronique chez les enfants de moins de 5 ans : cette prévalence est passée de 4,7 % à la date d'introduction du vaccin (variable selon les pays) à 1,3 % en 2015. Entre 2013 et 2017, le pourcentage d'individus vaccinés dans la population-cible est passé de 70 % à 72 % en Afrique, et de 90 % à 93 % dans les pays du Pacifique Ouest, qui sont les deux régions OMS les plus concernées par l'hépatite B (*figure 1a*). Cependant, la couverture globale par la dose de vaccin à la naissance demeurait insuffisante (39 %) et très variable selon les régions (en 2015 : 40 % en Europe, 32 % en Asie du Sud-Est, 9 % en Afrique ; en 2017 : 41 % en Europe, 44 % en Asie du Sud-Est, 10 % en Afrique, *figure 1b*) [10].
En France, la couverture vaccinale a considérablement progressé chez les jeunes enfants depuis la fin des années 1990. Ainsi, entre 1998 et 2016, la couverture par les 3 doses de vaccin contre le VHB est passée de 27,5 % à 90 % chez les enfants âgés de 24 mois [11]. En revanche, elle demeure insuffisante chez les adolescents, dont moins de la moitié sont vaccinés, et dans les populations clés, comme les HSH fréquentant des lieux de convivialité gay [12]. Même si les recommandations vaccinales, et notamment les schémas de vaccination, sont variables d'un pays à l'autre, les pays à faible prévalence recommandent la vaccination contre le VHB chez les nourrissons (en France, elle est obligatoire pour tous les nourrissons nés après le 1er janvier 2018). La recommandation de la vaccination chez les adolescents non encore vaccinés (jusqu'à 15 ans) et chez les personnes appartenant aux principaux groupes à risque (dont les usagers de drogues par injection, l'entourage des personnes infectées, les personnes présentant des comportements sexuels à risque) est également adoptée par nombre de ces pays, dont par exemple la France, la Suisse et la Belgique.

Figure 1 Évolution de la couverture vaccinale pour l'hépatite B entre 2013 et 2017 dans les différentes régions du monde (estimations OMS et UNICEF, septembre 2018)

1a Couverture par les 3 doses de vaccin contre le VHB



1b Couverture par la dose de vaccin à la naissance (*birth dose*)



Axe horizontal : régions de l'OMS ; axe vertical : pourcentage d'individus vaccinés dans la population cible.
Source des données chiffrées : WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage 2018 : https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 2017;92:369-92.

[2] Information sheet. Observed rate of vaccine reaction. Hepatitis B vaccine. June 2012. [Internet] http://www.who.int/vaccine_safety/ initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf

[3] Mouchet J, Salvo F, Raschi E, *et al.* Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases – A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36:1548-55.

[4] Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety* 2003;2:225-31.

[5] Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, *et al*. KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130(Pt 4):1105-10.

[6] Yu O, Bohlke K, Hanson CA, *et al*. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: A Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(7):736-45.

[7] Ward JW, Hinman AR. What is needed to eliminate hepatitis B virus and hepatitis C virus as global health threats. *Gastroenterology* 2019;156:297-310.

[8] WHO. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: Advocacy brief. 2016. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/206453

[9] Edmunds J, Jones E, Apolloni A, *et al.* Estimating the impact of HBV vaccination policies. SAGE meeting October 2016, Vaccination policies. [Internet] https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/Session9-Estimating-the-impact-of-HBV-vaccination-policies.pdf?ua=1

[10] WHO. immunization coverage. [Internet] https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/coverage/en/

[11] Santé publique France. Vaccination : données. Hépatite B. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees/#tabs

[12] Vaux S, Chevaliez S, Saboni L, *et al.* Prévalence de l'infection par le virus del'hépatite B (VHB) et couverture vaccinale contre le VHB chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes fréquentant des lieux de convivialité gay de cinq villes françaises. Étude PREVAGAY 2015. *Bull Epidémiol Hebd* 2018;(11):195-203.

Aspects immunologiques et virologiques de l'hépatite B

Coordination : Richard Njouom

Aspects virologiques fondamentaux du VHB

Pascal Pineau, Richard Njouom

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus enveloppé de la famille des *Hepadnaviridae*, doté d'un génome circulaire à ADN partiellement double brin. Une fois réparé dans le noyau par la machinerie cellulaire, ce génome persiste des décennies sous une forme superenroulée appelée ADNccc (*covalently closed circular*). La réplication du VHB comporte une étape de transcription inverse, ce qui en fait un para-rétrovirus. Le VHB, comme les autres *Hepadnaviridae,* a un fort tropisme pour les hépatocytes, seules cellules exprimant son récepteur, la protéine de transport sodium/taurocholate (NTCP, gène *SLC10A1*) [1,2].

Les *Hepadnaviridae* constituent une vaste et ancienne famille de virus qui serait apparue au Dévonien (350 millions d'années). Cette famille a longtemps compté deux genres seulement, les Orthohepadnavirus de mammifères et les Avihepadnavirus d'oiseaux. L'exploitation récente des banques de données de séquences a permis la découverte de trois genres nouveaux, les Parahepadnavirus et Metahepadnavirus de poissons, ainsi que les Herpetohepadnavirus qui infectent les amphibiens et les reptiles. Le genre Orthohepadnavirus compte depuis ces dernières années de nombreux nouveaux virus isolés de chiroptères ou de toupayes (ordre des scandentiens), alors que par le passé seuls certains primates ou rongeurs nord-américains étaient considérés comme des hôtes d'*Hepadnaviridae* [3]. Toutefois, l'absence de ces virus dans la plupart des mammifères a longtemps limité l'exploitation de modèles animaux de recherche.

Les particules virales

Les particules virales du VHB, dites particules de Dane, sont des sphères de 40 nm de diamètre environ, entourées d'une enveloppe protéo-lipidique. L'enveloppe virale comprend trois types de protéines de surface portant toutes le déterminant antigénique HBs (l'antigène HBs). Il s'agit des grandes (L), moyennes (M) et petites (S) protéines. Cette dernière est aussi appelée protéine majeure car c'est la plus abondante des protéines d'enveloppe [1,4,5]. Cette enveloppe, particulièrement riche en protéines, confère au VHB une plus grande stabilité que la plupart des virus enveloppés (stabilité à la température, aux variations de pH, à l'éther et nécessité d'utiliser des solutions antiseptiques à concentration élevée). Le virus serait capable de rester infectieux après un séjour d'une semaine sur une surface environnementale à température ambiante. En solution, il resterait infectieux pendant des mois [6]. L'enveloppe entoure une nucléocapside icosaédrique de 28 nm de diamètre, constituée de 120 dimères de protéines de capside, appelée aussi antigène HBc. À l'intérieur de la capside se trouve une copie du génome relaxé et circulaire (ADNrc) comprenant un brin d'ADN négatif (-) complet auquel est

lié en 5' une polymérase virale. Le brin positif est de longueur variable car sa synthèse est interrompue par le bourgeonnement de la particule sur la membrane du réticulum endoplasmique (RE) ainsi que par l'épuisement des dNTP dans la capside assemblée. L'infection par le VHB produit également, en proportion importante, des particules subvirales de forme sphérique ou filamenteuse toutes dépourvues d'acide nucléique. Les particules sub-virales sont composées des protéines S et M. Leur concentration sanguine dépasse habituellement (100 à 10000 fois) celle des virions et elle peut atteindre 10^{12} particules par ml. Cette abondance jouerait un rôle dans l'installation de l'immunotolérance au virus [1,5].

Le génome viral

Le génome du VHB compte entre 3182 et 3248 paires de bases selon le génotype viral. C'est un des plus petits génomes à ADN de virus d'eucaryotes [7]. Il comporte quatre cadres ouverts de lecture codant pour sept protéines dans la même orientation. On compte également quatre promoteurs (core/capside, HBx, préS1, préS2-S), deux séquences activatrices (*enhancers*), un signal de polyadénylation (dans le gène de la capside) et un signal d'encapsidation [8]. Le génome viral possède des caractères uniques : ainsi, dans les nucléocapsides, la polymérase virale fixée à l'extrémité 5'du brin(-) par une liaison covalente empêche la ligature des deux extrémités de ce brin (créant un *nick*, une encoche) tandis qu'en 5'du brin(+) on observe une séquence oligoribonucléotidique, vestige de l'ARN qui a servi de matrice à la transcription inverse. Une fois dans le noyau, l'ADNrc sera réparé en ADNccc et prendra une forme double brin superenroulée de mini-chromosome [9].
Le VHB est classé sur la base des analyses phylogénétiques du génome viral complet. Le degré de divergence des nucléotides dans le génome complet est un critère moléculaire pour la désignation des génotypes et des sous-génotypes. Selon les directives standards, les génotypes et les sous-génotypes sont désignés sur la base d'une divergence nucléotidique de 8 % (inter-groupes) et de 4 % à 8 % (intra-génotypes), respectivement. La prévalence des génotypes du VHB varie géographiquement. À ce jour, 10 génotypes, de A à J, et 35 sous-génotypes ont été identifiés.

Les transcrits viraux

Le génome produit quatre transcrits de 3,5 kb (pré-C/C, prégénomique, pg), 2,4 kb (pré-S), 2,1 kb (S) et 0,7 kb (X). Tous ces transcrits possèdent le même signal de polyadénylation, leurs extrémités 3' sont donc semblables. L'extrémité 5' de ces transcrits est par opposition souvent variable. Le transcrit pré-C/C est traduit en protéine pré-C ou antigène HBe (e, pour *early*, précoce, signe d'intense réplication) dans sa forme la plus longue ou en ARN prégénomique (pg) dans sa forme courte qui sert également de messager pour la protéine HBc et la polymérase virale. L'ARNpg représente donc, comme son nom l'indique, la matrice de transcription inverse en ADN après son exportation dans le cytoplasme. Le transcrit S (2,1kb) présente également plusieurs extrémités, la forme la plus longue servant à produire les protéines M d'enveloppe (incluant la région pré-S2) tandis que la forme courte permettra la traduction en protéines S. Enfin, le transcrit X (0,7 kb) est traduit en protéine X [1,5].

Les protéines virales

La protéine de capside (HBc) est composée d'environ 180 résidus aminés (22 kDa). La nucléocapside est formée de 120 dimères d'HBc. Son domaine N-terminal est essentiel à l'encapsidation. Sa partie C-terminale riche en arginine et en sérine lui permet d'interagir avec les acides nucléiques (ARN lors de l'encapsidation, ADN viral ou cellulaire). La phosphorylation C-terminale d'HBc détermine ses fonctions de structure (assemblage/encapsidation, forme phosporylée) ou régulatrices (interaction avec l'ADN, déphosphorylée). Elle se fixe sur l'ADNccc pour y moduler l'organisation des histones qui y sont liées, jouant ainsi un rôle de chaperon moléculaire de la chromatine. On soupçonne que ces interactions jouent un rôle dans la physiopathologie de la maladie, y compris dans sa phase tumorale.

L'antigène HBe. La protéine pré-C ou antigène HBe (212 acides aminés, aa, 25 kDa) est produite à partir de l'ARN pré-CC. Elle résulte de l'utilisation d'un codon d'initiation situé en phase et en amont de celui utilisé pour initier la traduction de la protéine C sur l'ARNpg. La séquence supplémentaire de 29 aa contient un peptide signal qui oriente l'HBe vers la voie excrétoire du RE, où il subit deux protéolyses partielles qui conduisent à la production d'une protéine soluble de 15 kDa finalement secrétée. L'AgHBe n'est pas indispensable à l'infection, mais sa détection est le signe d'une forte réplication virale.

Les protéines d'enveloppe diffèrent par leur extrémité N-terminale plus ou moins longue, mais ont en commun la partie correspondant à la protéine S qui comporte un site de glycosylation. La protéine moyenne possède un site de glycosylation supplémentaire N-terminal. Ce site est atténué par des changements topologiques sur la protéine L qui est elle-même myristoylée [2]. Ces deux formes topologiques diffèrent par la présence de leur extrémité N-terminale soit dans la lumière du RE soit sur sa face cytosolique. La première forme joue un rôle dans l'infection des hépatocytes, alors que la seconde forme participe à l'enveloppement des nucléocapsides.

La polymérase virale est une grande protéine qui comporte 845 résidus aminés (94 kDa) répartis sur quatre domaines : protéine terminale ou primase, espaceur, polymérase ARN/ADN-dépendante et RNAse H [10].

La protéine X (ou HBx) n'est pas une protéine structurale. Elle est nécessaire à la transcription de l'ADNccc et à la réplication virale. C'est un transactivateur faible soupçonné de jouer un rôle, encore mal défini, dans la tumorigenèse hépatique. Ses rôles principaux seraient de recruter des modificateurs post-traductionnels des histones sur l'ADNccc et de favoriser la dégradation des protéines Smc5/Smc6, opposées au maintien d'ADN épisomique dans le nucléoplasme [9].

Le cycle viral [4]

Entrée du virus

Elle est conditionnée par la présence du récepteur du virus, la protéine NTCP, qui est exprimée uniquement sur le pôle sinusoïdal des hépatocytes. Des interactions de faible intensité avec des polysaccharides extra-membranaires de type héparane-sulfate précèdent la liaison au NTCP. La région myristoylée et une courte séquence peptidique codée par la partie pré-S1 de la protéine L joueraient un rôle décisif dans l'arrimage au récepteur [2]. On pense qu'une fois le virus attaché à son récepteur, une réorganisation conformationnelle locale de la membrane plasmique déclenche un processus

d'endocytose des virions auquel participe la clathrine. NTCP est la cible du myrcludex, une molécule prometteuse pour le traitement de l'hépatite B ainsi que celui de l'hépatite delta.

Décapsidation

Cette étape constitue une des phases les moins bien connues du cycle viral. On considère que les vésicules produites par la membrane plasmique et recouvertes de clathrine contiennent les virus qui sont transportés vers l'endosome. Là, se produit la fusion de l'enveloppe virale avec celle des vésicules de l'endosome tardif conduisant à la libération des nucléocapsides dans le cytoplasme. Ces dernières, débarrassées de leur enveloppe, sont acheminées grâce au réseau micro-tubulaire et à l'action de protéines motrices de la famille des dynéines jusqu'à un pore nucléaire pour libérer le génome du VHB. Une partie significative des dimères de protéine C passe également dans le noyau [11].

Réparation, formation et maintien de l'ADNccc dans le noyau

L'ADN viral relaxé et circulaire (ADNrc), une fois libéré dans le noyau, va être réparé par la machinerie cellulaire pour prendre la forme épisomique d'ADNccc. C'est la forme stable du génome viral, véritable support de la persistance virale pendant des décennies et probablement durant toute la vie des personnes infectées. L'ADNccc joue un rôle crucial en physiopathologie comme en thérapeutique et fait l'objet d'intenses recherches visant à trouver les moyens de l'éliminer. Chaque cellule infectée maintiendrait entre 5 et 50 copies d'ADNccc dans son noyau. C'est l'ADNccc qui sert de substrat à la production des ARN viraux. L'ADNccc n'étant pas soumis à la réplication de l'ADN cellulaire lors de la mitose, son stock intranucléaire doit être constamment réapprovisionné, soit par recyclage des nucléocapsides néoformées soit par une infection secondaire de l'hépatocyte [9,12]. Dans un certain nombre de cas l'ADN du VHB est intégré dans le génome humain, processus qui constitue une impasse dans la mesure où ces intégrations sont incapables de produire des virions fonctionnels en raison des lésions et réarrangements qui affectent systématiquement la région comportant DR1 et DR2. Les formes d'ADNdbl présentes dans une petite minorité des virions constituent le substrat privilégié des séquences virales intégrées. Ce phénomène intervient très tôt, dès la phase aiguë de l'infection. Il ne semble pas y avoir de site préférentiel d'intégration [1]. Le processus de sélection et d'expansion clonale propre à la tumorigénèse fait émerger des intégrations plus oncogéniques que d'autres (par ex. dans les gènes *TERT*, *KMT2B-MLL4* ou *CCNE*). On considère que les séquences virales intégrées contribuent de façon majeure à la production d'AgHBs chez les patients AgHBe(-) et présentant de faibles charges en ADN viral circulant.

Transcription des ARN viraux

C'est l'ARN polymérase II cellulaire qui transcrit les ARN viraux à partir du brin(-) servant de matrice. Les éléments régulateurs du génome viral comportent de nombreux sites de fixation pour des facteurs de transcription enrichis dans le foie, en dépit de l'absence de motif TATA pour trois des 4 promoteurs [12]. Par ailleurs, les ARN possèdent des sites donneurs et accepteurs d'épissage. La forme épissée la plus étudiée est issue de l'ARNpg qui produit la protéine du VHB issue de l'épissage (HBSP). Elle est associée à de fortes réplications mais on ne connaît pas son rôle biologique exact [8].

Transcription inverse

L'ARNpg muni du signal d'encapsidation epsilon en 5' et une polymérase virale vont interagir avec des dimères HBc en cours d'assemblage. La polymérase catalyse la transcription inverse, consistant d'abord à synthétiser le brin d'ADN(-) initié par la production de quelques nucléotides d'ADN naissant au niveau de epsilon. Au fur et à mesure de la synthèse du brin d'ADN(-), le domaine RNAse H procède à la digestion de l'ARNpg. Une amorce d'ARNpg est conservée pour initier la synthèse du brin(+). Au cours de ce processus, la polymérase effectue deux « sauts » entre des brins différents d'acides nucléiques. Cette prouesse ne l'empêche pas d'être peu précise car dépourvue de capacité de relecture (*proofreading*) et elle induit entre $1{,}0^{E-03}$ et $1{,}0^{E-06}$ erreur par cycle de réplication [10].

Encapsidation et assemblage des nouveaux virus

Une séquence peptidique de 21 aa (résidus 103-124) de la protéine L interagit avec certains motifs de la nucléocapside pour permettre son enveloppement au niveau de la face cytoplasmique du RE dans une structure qui comprend les trois protéines d'enveloppe. Ces virions néoformés bourgeonnent dans la lumière du RE et seront ensuite libérés hors de la cellule après avoir été convoyés à l'abri d'un endosome multi-vésiculaire et avoir interagi avec le complexe ESCRT (*Endosomal Sorting Complex Required for Transport*) [5].

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Seeger C, Mason W. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology* 2015;479-480:672-86.

[2] Tu T, Urban S. Virus entry and its inhibition to prevent and treat hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Curr Opinion Virol* 2018;30:68-79.

[3] Lauber C, Seitz S, Mattei S, *et al.* Deciphering the origin and evolution of hepatitis B viruses by means of a family of non-enveloped fish viruses. *Cell Host Microbe* 2017;22:387-99.

[4] Tang LSY, Covert E, Wilson E, *et al.* Chronic hepatitis B infection: A review. *JAMA* 2018;319:1802-13.

[5] Valaydon Z, Locarnini S. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:257-64.

[6] Than T, Jo E, Todt D, *et al.* High environmental stability of hepatitis B virus and inactivation requirements for chemical biocides. *J Infect Dis* 2018;219:1044-8.

[7] Karayiannis P. Hepatitis B virus: Virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int* 2017;11:500-8.

[8] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* 2016;64:S4-16.

[9] Hong X, Kim E, Guo H. Epigenetic regulation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: Implications for epigenetic therapy against chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66:2066-77.

[10] Datta S, Chatterjee S, Veer V, *et al.* Molecular biology of the hepatitis B virus for clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 2012;4:353-65.

[11] Hayes C, Zhang Y, Makokha G, *et al.* Early events in hepatitis B virus infection: From the cell surface to the nucleus. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31.

[12] Hensel K, Rendon J, Navas M, *et al.* Virus–host interplay in hepatitis B virus infection and epigenetic treatment strategies. *FEBS J* 2017;284:3550-72.

Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection par le VHB

François Villeret, Fabien Zoulim

Le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas directement cytopathogène. Les réponses immunitaires au cours de l'hépatite B sont responsables du contrôle de l'infection par le VHB mais également des lésions inflammatoires hépatiques engendrant fibrose puis cirrhose.

Contrôle de l'infection VHB par les défenses immunitaires

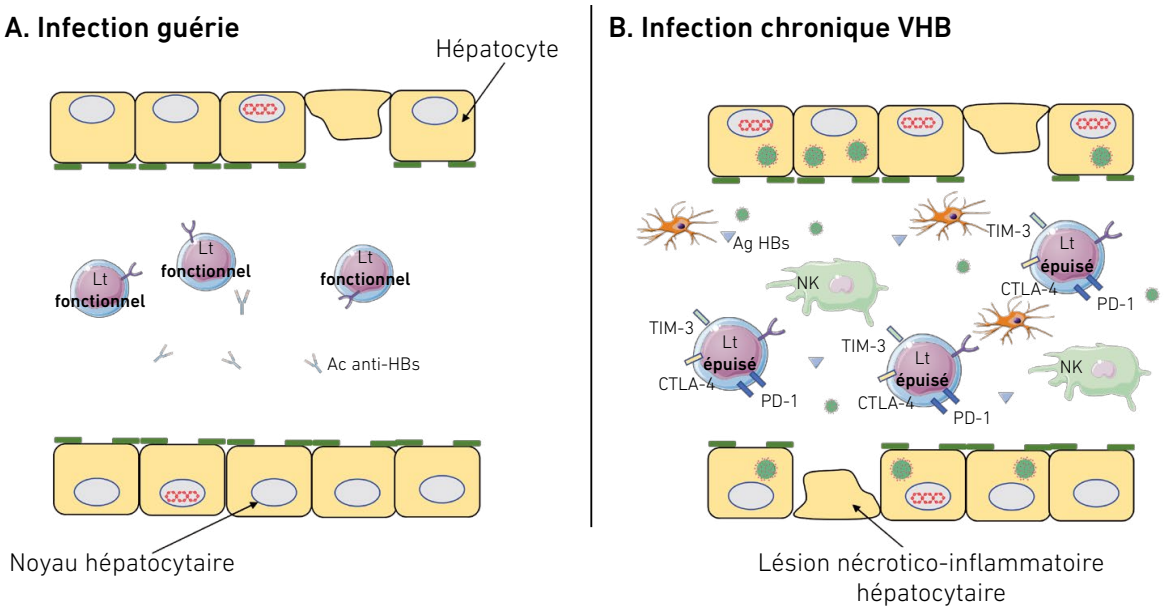
Le contrôle de l'infection aiguë par le VHB repose essentiellement sur la réponse immunitaire adaptative, caractérisée par les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques dirigés contre les protéines virales. Cette réponse est précédée d'une réponse immunitaire innée mais, au cours d'une hépatite B aiguë, la production d'interféron (IFN) est plus faible que dans l'infection aiguë par le VHC et il existe une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6 ou TNF-α) [1].

Des études chez des chimpanzés ayant contracté une infection aiguë expérimentale par le VHB ont démontré une faible induction des réponses de l'IFN, qui est pourtant capable d'inhiber la réplication virale chez des souris transgéniques [1,2]. La production d'IFN est régulée par une balance entre des facteurs inducteurs et inhibiteurs : la polymérase virale et la protéine HBx du VHB interfèrent avec les récepteurs de type TLR3 (*toll-like receptors*) et RIG (*retinoic acid-inductible gene 1*) qui permettent de reconnaître respectivement le ligand poly I:C du VHB et l'ARN pré-génomique (ARNpg). Elles bloquent également les voies de signalisation intracellulaire (STAT1 et NF-kB) qui permettent l'induction de la réponse de l'IFN *via* les ISG (*IFN stimulated genes*) [3].

Le VHB pourrait ainsi diminuer l'induction des réponses immunitaires innées. La production d'IFNγ par les cellules *natural killers* (NK) est diminuée par des cytokines immunosuppressives comme l'IL-10 ou le TGF-β (*transforming growth factor*-β), alors que leurs capacités cytotoxiques semblent être maintenues au cours d'une hépatite aiguë virale B. Cette altération des cellules NK perdure pendant la phase chronique de l'infection par le VHB [4].

Néanmoins, cette réponse immunitaire innée doit être couplée à une réponse adaptative efficace pour permettre la guérison de l'hépatite aiguë B. Cette réponse adaptative est composée des lymphocytes T^{CD4+} et T^{CD8+}, avec une réponse inflammatoire Th1 permettant une amplification du nombre de lymphocytes et la lyse des hépatocytes infectés par le VHB. Elle débute environ 6 à 8 semaines après l'infection. Des chimpanzés expérimentalement déplétés en lymphocytes T^{CD8+} ou T^{CD4+} contractaient une infection chronique dans la majorité des cas, sans clairance virale au cours de l'hépatite aiguë. Les patients ayant une hépatite aiguë B résolutive ont une réponse immunitaire adaptative T polyclonale contre les antigènes du VHB (essentiellement contre les antigènes Core), alors que les patients qui développent une hépatite chronique ont une réponse monoclonale avec souvent une réponse immunitaire T faible ou indétectable [5] (*figure 1*).

Figure 1 Profil immunologique d'une infection aiguë VHB fonctionnellement guérie et d'une infection chronique VHB. *Bertoletti, Gut, 2018* [19]



: Particule de Dane ; : ADN circulaire clos de façon covalente ; : Antigène HBs ; : Anticorps anti-HBs ; : Cellules mononuclées ; : Cellules Naturals Killers ; : Lymphocyte T spécifique VHB.

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; Lt : Lymphocyte T ; PD-1 : Programmed cell-Death 1 ; TIM-3 : T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3.

L'hépatite B aiguë et résolutive (A.) est caractérisée par la présence de lymphocytes T fonctionnels spécifiques du VHB ainsi que des anticorps anti-HBs : ceci permet de contrôler l'infection. À noter la persistance au sein des hépatocytes d'ADNccc avec un risque de réactivation en cas d'immunodépression sévère. L'hépatite B chronique (B.) est caractérisée par la présence de lymphocytes T spécifiques du VHB épuisés et non fonctionnels ne permettant pas un contrôle de l'infection : la charge virale reste élevée en l'absence de traitement antiviral. Les marqueurs PD-1, CTLA-4 et TIM-3 caractérisant cet état d'épuisement sont fortement exprimés à la surface des lymphocytes T. Les cellules NK et mononuclées sont recrutées et entretiennent un état d'inflammation chronique conduisant vers les lésions de fibrose.

Cette réponse immunitaire adaptative varie en fonction de l'âge au moment de l'infection : une infection par le VHB à l'âge adulte entraîne une réponse immunitaire plus importante qu'une infection lors de l'enfance où elle est rarement observée [6]. Le passage à une infection chronique est secondaire à une réponse immunitaire insuffisante et dépend de plusieurs paramètres : la charge virale VHB initiale, le polymorphisme HLA et surtout l'infection maternofœtale qui est la principale cause de passage à la chronicité. On estime que 90 % des nouveau-nés de mères AgHBs positives développent une infection chronique, contre seulement 10 % des adultes. Les raisons de cette réponse immunitaire insuffisante chez les nouveau-nés sont essentiellement l'immaturité du système immunitaire à la naissance et d'un effet tolérogène de l'AgHBe sur les réponses cellules T spécifiques du VHB [7]. De récentes études ont démontré également que la réponse immunitaire adaptative est présente chez les nouveau-nés, mais de façon insuffisante pour éradiquer le VHB. Ce défaut de réponse adaptative générale permettrait ainsi de protéger l'organogenèse *in utero* d'une réponse inflammatoire immunitaire disproportionnée [8].

Les anticorps anti-HBc et anti-HBs peuvent être produits avec des cinétiques différentes, mais seuls les anticorps anti-HBs sont considérés comme marqueur de guérison. Les anti-HBc se développent dans les 6 semaines après l'infection, et les anti-HBs environ 10 semaines après. Le pouvoir neutralisant des anti-HBs pourrait favoriser le contrôle de l'infection en bloquant la propagation virale. Les lymphocytes B permettent, outre la production de ces anticorps, de moduler la réponse des lymphocytes T avec la production d'IL-10, et agissent également comme cellule présentatrice d'antigènes. Les patients ayant guéri de façon spontanée d'une hépatite aiguë conservent à vie des anticorps anti-HBc et anti-HBs à visée protectrice : malgré cela, il persiste au sein des hépatocytes l'ADNccc (ADN circulaire clos de façon covalente) du VHB sous forme d'un minichromosome, avec un risque de réactivation en cas d'immunodépression sévère. Le rôle des lymphocytes B dans le contrôle de l'infection et la persistance virale est encore mal connu.

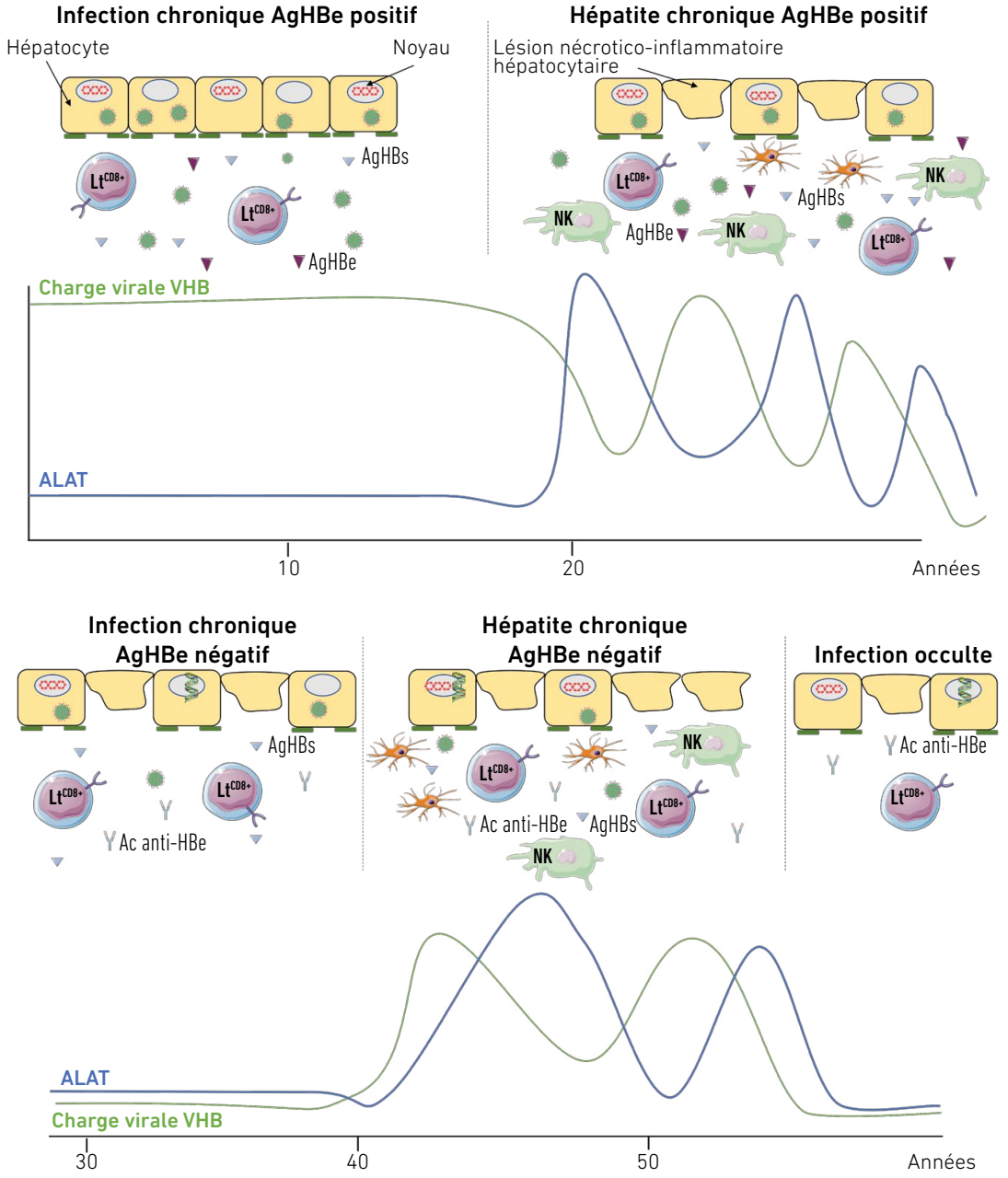
Mécanismes d'inhibition de la réplication virale

Le rôle essentiel du système immunitaire est de diminuer la réplication virale, ce qui constitue une étape fondamentale vers la guérison du VHB. Les anticorps dirigés contre les protéines d'enveloppe, les capacités de lyse des hépatocytes par les lymphocytes T^{CD8+} ou par les cellules NK permettent de contrôler le réservoir de cellules infectées et la réplication virale. Une part importante de ce contrôle virologique est effectuée par des cytokines permettant une diminution de la charge virale sans générer de cytolyse hépatique et d'inflammation hépatique. Chez le chimpanzé et l'homme porteurs d'une infection aiguë par le VHB, la diminution de la charge virale et des antigènes sériques précède les lésions inflammatoires hépatiques caractérisées par une augmentation des transaminases et par l'infiltration de cellules immunitaires T intra-hépatiques : ces données suggèrent un mécanisme non cytotoxique de contrôle de l'infection aiguë [9]. En effet, 90 % de la charge virale serait éliminé par des mécanismes non cytolytiques. Les cytokines mises en œuvre pour ce contrôle sont de différents types : les IFN (de type 1, 2 ou 3), les TNF, IL-1β ou l'IL-6.

L'IFNα, produit en grande quantité par les macrophages, les cellules NK, les cellules dendritiques et par les lymphocytes T, est capable d'inhiber la réplication virale en modifiant la régulation épigénétique de l'ADNccc. L'IFNα active une cytidine désaminase nucléaire appelée APOBEC3 (A3) qui utilise la protéine Core du VHB pour accéder à l'ADNccc. La forme désaminée de l'ADNccc devient ainsi la cible de nucléases qui permettent sa dégradation. L'IFNα régule également l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc en modifiant la répartition des histones, ainsi que leur degré de méthylation et d'acétylation. Le traitement par IFNα permet ainsi de diminuer la transcription d'ARNpg (ARN pré-génomique) à partir de l'ADNccc dans des cultures cellulaires et chez des souris humanisées. Mais cet effet est nuancé chez l'homme car la réponse de l'IFN de type 1 est déterminée par la charge virale du VHB : ainsi, l'IFN de type 1 favoriserait la réplication virale en présence de charges virales faibles [10].

L'IL-6, libérée par les cellules de Kuppfer, permet *in vitro* de diminuer la production d'ARNpg en réduisant l'acétylation des histones présentes sur l'ADNccc. Une autre voie de contrôle virologique pourrait être médiée par les voies de la lymphotoxine, mais ceci reste encore controversé [11,12]. Enfin, de nombreuses cytokines permettent d'inhiber l'entrée du VHB dans les hépatocytes et, ainsi, de diminuer sa réplication, comme l'IFNα.

Figure 2 Pathogenèse et médiateurs immunitaires pendant les différentes phases d'une hépatite B chronique. Adaptée de *Bertoletti, Gut, 2018* [19]



Au cours d'une hépatite chronique B, il existe des lymphocytes T spécifiques du VHB mais ils sont caractérisés par un état d'épuisement fonctionnel qui est secondaire à une sur-stimulation par les antigènes solubles. Le recrutement de cellules immunitaires de type cellules mononuclées ou NK augmente l'inflammation hépatique et les lésions nécrotico-inflammatoires responsables de la fibrose : l'élévation des transaminases est un reflet de cette activité inflammatoire. Les taux sériques d'AgHBs diminuent avec le temps ainsi que les niveaux d'expression d'ADNccc, mais les événements d'intégration génomique augmentent probablement avec la durée de l'infection.

Pathogenèse médiée par les réponses immunitaires

Au cours d'une hépatite B aiguë, les dommages hépatiques sont essentiellement secondaires à l'activation des lymphocytes T^{CD8+} spécifiques du VHB et leur capacité de lyse des hépatocytes infectés. En cas de réponse immunitaire très importante, il existe un risque d'hépatite fulminante estimé à moins de 0,5 %. Les lymphocytes T^{CD8+} ont un rôle primordial dans la pathogenèse mais aussi dans la guérison du VHB *via* l'élimination des cellules infectées. Grâce à des techniques d'imagerie sophistiquées, des chercheurs ont pu mettre en évidence, dans des modèles murins, les mécanismes d'interaction entre les lymphocytes T^{CD8+} et les antigènes du VHB : au sein des sinusoïdes hépatiques, et grâce aux plaquettes, les lymphocytes T^{CD8+} émettent des protrusions cytoplasmiques à travers des fentes de l'endothélium hépatique pour détecter les antigènes [13].

Au cours d'une infection chronique par le VHB, il existe un état d'épuisement fonctionnel des lymphocytes T secondaire à une sur-stimulation par les antigènes solubles produits en grande quantité (*figure 2*). Des molécules inhibitrices et caractérisant cet état d'épuisement fonctionnel des lymphocytes T spécifiques du VHB, comme PD-1, CTLA-4 et TIM-3, sont fortement exprimées à leur surface, induisant pour certaines leur apoptose [14]. En présence d'inhibiteurs de check-points immunitaires, cet état d'épuisement des lymphocytes T est seulement partiellement restauré, suggérant ainsi un processus moléculaire complexe. Au cours d'une hépatite chronique B, il existe également une augmentation des lymphocytes T régulateurs (Th17, Th22) par rapport à une population séronégative pour le VHB. Les T-reg permettent de diminuer *in vitro* les fonctions des lymphocytes T, et ont un rôle anti-inflammatoire. Les cellules de Kupffer et cellules myéloïdes suppressives produisent respectivement de l'IL-10 et de l'arginase, qui contribuent à diminuer les fonctions antivirales des lymphocytes T.

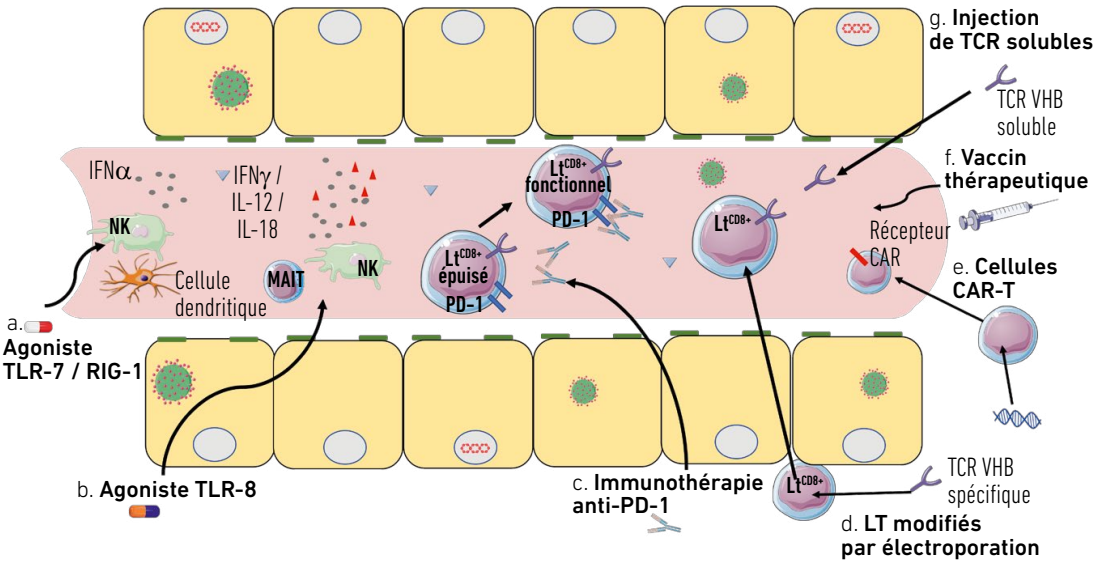
Les cellules NK, représentant 30 % des cellules immunitaires intra-hépatiques, sont la principale cause des lésions nécrotico-inflammatoires du parenchyme hépatique lors de la phase chronique [15]. Par ailleurs, la durée de l'infection chronique influence également les capacités fonctionnelles des lymphocytes T : les jeunes patients atteints d'une hépatite chronique B présentent un défaut d'activation des lymphocytes T moins important que les adultes [16].

Perspectives et nouveaux concepts thérapeutiques

Le système immunitaire est la cible des thérapeutiques actuellement en cours de développement (*figure 3*) [17].

Concernant l'immunité adaptative, trois grandes stratégies sont actuellement à l'étude. La première stratégie repose sur les **inhibiteurs des check-points immunitaires** qui sont une future cible thérapeutique (en ciblant spécifiquement PD-1, CTLA-4 ou TIM-3). L'utilisation, sur des modèles expérimentaux de souris ou de marmottes, d'anticorps anti-PD-1 permet d'obtenir une restauration partielle des fonctions des lymphocytes T. Néanmoins, une étude sur des patients traités par nivolumab (anticorps anti-PD1) pour un carcinome hépatocellulaire (sur cirrhose virale B) retrouve des résultats limités sur la réplication du VHB. Une étude pilote a montré que chez des patients en virosuppression induite par un analogue de nucléotide, l'administration d'une faible dose de nivolumab suivie d'un vaccin thérapeutique induit une baisse modérée de l'AgHBs

Figure 3 Schématisation des nouveaux axes thérapeutiques ciblant l'immunité innée et adaptative pour le traitement de l'hépatite B chronique. Adaptée de Maini *et al.* [20]



: Particule de Dane ; : ADNccc ; : Ag HBs ; : Cellules Natural Killers (NK) ; : Lymphocyte T spécifique VHB ; : Cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT) ; ARNm : Acide RiboNucléique messager ; CAR : récepteur chimérique spécifique d'un antigène ; CAR-T : Cellules T porteuses d'un récepteur chimérique CAR ; IFN : Interféron ; IL : InterLeukine ; PD-1 : Programmed cell-Death 1 ; RIG : Retinoic acid-inductible gene 1 ; TLR : Récepteur de type Toll ; TCR : Récepteur des cellules T.

*Les thérapeutiques ciblant l'*immunité innée *produisent des cytokines à visée antivirale (telles que IFN) mais aident également à l'induction d'une réponse de l'immunité adaptative. Les agonistes de RIG-1 (Inarigivir) permettent une production d'IFN par les cellules NK et dendritiques. Les agonistes des TLR-7 permettent également la production d'IFN par ces mêmes cellules (a.). Les agonistes TLR-8 permettent d'induire une production par les cellules NK et MAIT d'IFN*γ *et également d'IL-12 et d'IL-18 permettant d'activer les réponses adaptatives (b.). Trois grands axes thérapeutiques ciblant l'immunité adaptative sont en cours de développement. Premièrement, les inhibiteurs de checkpoints immunitaires comme les anticorps anti-PD-1 (nivolumab) permettant une restauration partielle des fonctions des lymphocytes T spécifiques du VHB (c.). Les vaccins thérapeutiques semblent également prometteurs pour induire la réponse des lymphocytes T, surtout en association avec d'autres thérapeutiques (f.). Enfin, des stratégies permettant de transférer des récepteurs solubles des lymphocytes T (g.) ou des lymphocytes T spécifiques du VHB génétiquement modifiés (par électroporation d'ARNm ou via des cellules CAR-T) donnent des résultats très prometteurs (d. et e.).*

sérique [18]. Cette étude ouvre la voie de nouvelles investigations pour préciser les doses et schémas d'administration d'anticorps anti-PD1 et de vaccin thérapeutique, les critères de sélection des patients, et s'assurer de la sécurité d'utilisation liée au risque d'hépatite cytolytique pour améliorer les réponses immunologiques et augmenter le taux de guérison fonctionnelle. Des **vaccins thérapeutiques** avec différentes cibles antigéniques sont actuellement en essais. Une combinaison d'une immunothérapie anti-PD-1 et d'une immuno-vaccination, menée chez des marmottes américaines infectées par le WHV, a également montré de bons résultats. Les différents résultats d'essais montrent la grande difficulté de stimuler des lymphocytes T, surtout chez les patients

ayant une infection chronique avec AgHBe positif du fait de la rareté des lymphocytes T spécifiques du VHB présents. De ce fait, la troisième stratégie serait le **transfert de lymphocytes T génétiquement modifiés** et possédant un TCR (récepteur des cellules T) spécifique du VHB. Mais ces cellules devraient avoir une durée de vie maximale de 3 à 5 jours pour limiter le risque de cytolyse hépatique grave par mort cellulaire et/ou orage cytokinique. Enfin, **les cellules CAR-T** (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique), actuellement utilisés en onco-hématologie, font également l'objet de recherches pour le traitement de l'hépatite B : les études précliniques ont confirmé une activité antivirale des cellules CAR-T spécifiques du VHB dans des lignées cellulaires et chez la souris, avec une activité sur l'ADNccc.

La seconde cible des nouvelles thérapeutiques est l'immunité innée, en mimant l'activation de celle-ci comme pendant la phase d'hépatite aiguë VHB et par conséquent la production de cytokines antivirales de type TNFα, IFNα, IFNγ et IL-1β. Des agonistes des récepteurs TLR ou RIG-1 sont en cours de développement. Un agoniste de TLR-7, administré de façon orale, a été mis au point pour induire une production d'IFNα par les cellules dendritiques du foie et de l'intestin ainsi que par les cellules NK. Les résultats sur des chimpanzés ou des marmottes infectés ont montré une activité antivirale intense. Un essai clinique de phase I/II, portant sur l'efficacité et la sécurité des **agonistes TLR-7** a été mené sur des humains avec une infection chronique par le VHB et sous antiviraux de dernière génération. Dans une étude de phase I/II, sous agoniste TLR-7 (GS-9620), malgré l'absence d'effet sur l'AgHBs, il existait une augmentation des réponses des lymphocytes T et NK, ainsi qu'une diminution de la capacité d'inhibition des lymphocytes T par les cellules NK. Des **agonistes de TLR-8** sont aussi à l'étude. Enfin, des **agonistes de RIG-1** sont également à l'étude : l'inarigivir testé chez l'homme a permis une diminution de l'ADN du VHB et de l'ARNpg, de façon dépendante de la dose, surtout dans le sous-groupe de patients négatifs pour l'AgHBe. Des combinaisons de ces stimulateurs des réponses innées avec des analogues de nucléoside ou des inhibiteurs de capside sont également en cours d'étude.

Ces nouvelles stratégies sont prometteuses mais elles doivent également prendre en compte le micro-environnement hépatique en fonction des phases de l'infection chronique par le VHB. En effet, l'infiltrat inflammatoire et la fibrose hépatique pourraient diminuer la réponse immunitaire adaptative. Des stratégies visant à modifier le microenvironnement immunitaire hépatique par des stimulants des réponses innées et/ou des inhibiteurs de checkpoint immunitaire, pour rendre des conditions plus favorables à des stimulations des réponses adaptatives comme la vaccination, devront aussi être évaluées. Toutes ces stratégies méritent d'être étudiées, et leur sécurité d'emploi est primordiale pour éviter tout risque d'orage cytokinique ou de lyse hépatique massive. Des associations avec des antiviraux ou des combinaisons d'immunothérapies seront explorées pour obtenir une guérison fonctionnelle du VHB.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre

RÉFÉRENCES

[1] Guidotti LG, Morris A, Mendez H, *et al*. Interferon-regulated pathways that control hepatitis B virus replication in transgenic mice. *J Virol* 2002;76:2617-21.

[2] Wieland S, Thimme R, Purcell RH, *et al.* Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6669-74.

[3] Lütgehetmann M, Bornscheuer T, *et al.* Hepatitis B virus limits response of human hepatocytes to interferon-α in chimeric mice. *Gastroenterology* 2011;140:2074-83.

[4] Dunn C, Peppa D, Khanna P, *et al.* Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2009;137:1289-300.

[5] Jung MC, Spengler U, Schraut W, *et al.* Hepatitis B virus antigen-specific T-cell activation in patients with acute and chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1991;13:310-7.

[6] Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int* 2015;35 Suppl1:121-8.

[7] Bertoletti A, Hong M. Age-dependent immune events during HBV infection from birth to adulthood: An alternative interpretation. *Front Immunol* 2014;5.

[8] Hong M, Sandalova E, Low D, *et al.* Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. *Nat Commun* 2015;6:6588.

[9] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, *et al.* Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999;284:825-9.

[10] Tian Y, Chen W, Ou JJ. Effects of ynterferon-α/β on HBV replication determined by viral load. *PLOS Pathog* 2011;7:e1002159.

[11] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, *et al.* Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014;343:1221-8.

[12] Meier M-A, Suslov A, Ketterer S, *et al.* Hepatitis B virus covalently closed circular DNA homeostasis is independent of the lymphotoxin pathway during chronic HBV infection. *J Viral Hepat* 2017;24:662-71.

[13] Guidotti LG, Inverso D, Sironi L, *et al.* Immunosurveillance of the liver by intravascular effector CD8(+) T cells. *Cell* 2015;161:486-500.

[14] Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol* 2016;64:S71-83.

[15] Hütteroth TH, Poralla T, Meyer zum Büschenfelde KH. Spontaneous cell-mediated (SCMC) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in patients with acute and chronic active hepatitis. *Klin Wochenschr* 1981;59:699-706.

[16] Kennedy PTF, Sandalova E, Jo J, *et al*. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143:637-45.

[17] Fanning GC, Zoulim F, Hou J, *et al.* Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:827-44.

[18] Gane E, Verdon DJ, Brooks AE, *et al.* Anti-PD-1 blockade with nivolumab with and without therapeutic vaccination for virally suppressed chronic hepatitis B: A pilot study. *J Hepatol* 2019;71:900-7.

[19] Bertoletti A, Le Bert N. Immunotherapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gut Liver*. 15 2018;12(5):497-507.

[20] Maini MK, Gehring AJ. The role of innate immunity in the immunopathology and treatment of HBV infection. *J Hepatol.* avr 2016;64(1 Suppl):S60-70.

Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge de l'infection par le VHB

Stéphane Chevaliez, Richard Njouom

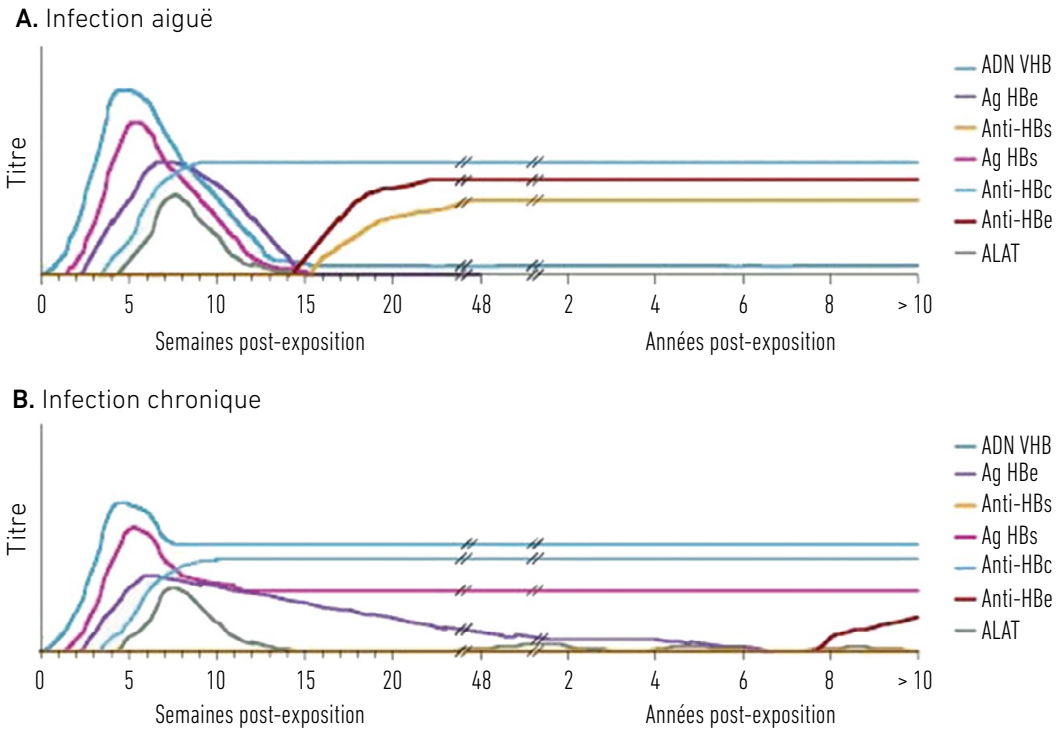
Introduction

Les outils biologiques (virologiques, biochimiques et histologiques) sont indispensables à la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), à la fois pour le diagnostic et le dépistage de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. À côté des tests virologiques classiques (tests de détection, voire de quantification, de l'AgHBs, de l'AgHBe, des anticorps HBs, HBe et HBc, de l'ADN du VHB dans le sang et la caractérisation des profils de résistance aux analogues nucléos(t)idiques), de nouveaux tests comme la détection de l'AgHBs, de l'AgHBe et des anticorps HBs dans le sang total capillaire à l'aide de tests rapides (*point of care* test, POCT) sont désormais disponibles. Le recueil de sang capillaire après ponction digitale sur papier buvard (*dried blood spot*, DBS) constitue une alternative au prélèvement veineux qui peut s'avérer particulièrement utile dans certaines situations cliniques (éloignement d'un laboratoire de biologie, accès veineux difficile, populations marginalisées). Les différents marqueurs (*figure 1*) et outils virologiques utilisés dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHB sont détaillés dans ce chapitre.

Antigène HBs

L'antigène HBs est le principal marqueur diagnostique de l'infection par le VHB. Il peut être détecté environ 3 semaines après le début des signes cliniques au cours de l'hépatite aiguë (*figure 1A*). Le portage chronique du VHB est défini par la persistance pendant plus de 6 mois de l'AgHBs (*figure 1B*). L'AgHBs peut être facilement détecté dans le sérum ou le plasma à l'aide d'un test immuno-enzymatique type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ou par chimioluminescence type CMIA (*chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay*). La sensibilité des trousses de détection est ⩽ 0,13 UI/mL d'AgHBs circulant. Cette sensibilité permet de réduire la fenêtre sérologique, période de l'infection aiguë au cours de laquelle l'AgHBs n'est pas encore détectable, d'environ 9 jours rapport aux précédentes générations de tests. Par ailleurs, la capacité des trousses à détecter les mutants de l'AgHBs portant des substitutions amino-acidiques pouvant modifier les propriétés antigéniques de l'AgHBs, a été améliorée par rapport aux précédentes générations de tests. La spécificité des trousses est supérieure à 99,5 %. Les résultats faussement positifs peuvent être observés chez les femmes enceintes, les individus ayant une maladie auto-immune ou les patients avec une hépatopathie d'une autre origine. Les résultats faussement négatifs peuvent être observés lorsque les échantillons sanguins, recueillis sur héparine, sont hémolysés (hémoglobine > 1,4 g/dL) ou ictériques (bilirubine > 30,9 mg/dL).

Figure 1 Cinétique des marqueurs d'infection au cours de l'infection VHB aiguë (A) et chronique (B)



Source : [7]

La détection de l'AgHBs est également possible à l'aide de tests rapides réalisés sur bandelettes. Il s'agit de tests immunologiques [POCT ou tests de diagnostic rapide (TDR)]. Leur principal intérêt est l'utilisation de matrices biologiques non conventionnelles telles que le sang total capillaire, permettant ainsi une biologie « délocalisée ». Ils peuvent être en effet utilisés directement auprès du patient, c'est-à-dire dans les structures de prévention et de dépistage, les structures associatives, les cellules médico-sociales ou les unités mobiles. Ces tests sont généralement faciles à utiliser, ils ne nécessitent pas d'équipement spécifique et permettent une détection rapide d'antigènes viraux ou d'anticorps en moins de 20 minutes. Cependant, ces tests présentent quelques limites (*tableau 1*). Ils ont une moindre sensibilité par rapport aux immunodosages réalisés sur plasma ou sérum. Ils ont une lecture subjective avec une interprétation opérateur-dépendant. La stabilité des tests est variable en fonction de facteurs environnementaux (humidité, chaleur). Ils ne sont pas traçables et nécessitent de disposer de collecteurs spécifiques pour déchets d'activité de soins à risque infectieux. Plusieurs tests rapides sont disponibles pour la détection de l'AgHBs, certains disposent d'un marquage CE et/ou ont été pré-qualifiés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mais aucun n'a été approuvé par l'agence américaine du médicament (*Food and Drug Administration*, FDA). La plupart des tests acceptent le sang total en plus des matrices conventionnelles (sérum ou plasma) (*tableau 2*). Les performances analytiques de ces tests rapides ont été récemment publiées dans une méta-analyse. Une trentaine d'études avec plus de 23 000 échantillons ont été ainsi évaluées. La spécificité et la sensibilité globales étaient respectivement de 99 % et 90 %, avec des différences selon les tests rapides [1]. Les tests Determine™ HBsAg et Vikia® HBsAg étaient ceux qui avaient les meilleures performances.

La présence d'une co-infection par le VIH réduisait significativement la sensibilité des tests rapides (72 %), alors que la spécificité était conservée (93 %). Des résultats faussement négatifs pouvaient être observés avec des titres faibles en AgHBs ou en ADN du VHB, des virus portant des mutations de l'AgHBs ou certains génotypes ou sous-génotypes du VHB. L'OMS recommande l'utilisation des tests rapides pour la détection de l'AgHBs dans certaines situations cliniques (éloignement d'un laboratoire de biologie, populations n'ayant pas accès aux structures de soins classiques) [2]. Leur utilisation plus large, y compris dans des structures de soins secondaires, voire tertiaires, sera un élément important des stratégies d'élimination du VHB.

Tableau 1 Avantages et inconvénients des tests de diagnostic rapide et des immunodosages

Tests de diagnostic rapide (TDR)	Immunodosages (ELISA, CMIA)
Avantages	
Facile à utiliser	Sensibilité et spécificité élevées
Accepte de nombreuses matrices biologiques (sérum, plasma, sang total)	Automatisation avec possibilité de forte cadence de traitement des échantillons
Pas d'équipement nécessaire	Traitement automatique des résultats
Sensibilité et spécificité satisfaisantes	Faible coût des analyses
Résultat qualitatif (on/off)	
Obtention rapide des résultats	
Longue durée de péremption	
Inconvénients	
Interprétation opérateur dépendante	Chaîne du froid nécessaire
Absence de traçabilité des résultats	Équipement requis (centrifugeuse, pipette…)
Nécessité de disposer de collecteurs pour les déchets d'activité de soins à risques infectieux	Temps de mise au point pour le développement de la trousse important
Coût des tests variable	

Source : [6]
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; CMIA : chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay.

Le recueil de sang sur papier buvard (DBS) a été introduit en Écosse en 1963 par Guthrie pour le dépistage néonatal de la phénylcétonurie. Les échantillons de sang sont recueillis en plaçant quelques gouttes de sang, après piqûre transcutanée en général sur les bords latéraux de la pulpe des doigts [éventuellement au talon (partie médiale ou latérale) chez les nourrissons et les jeunes enfants] au moyen d'une lancette stérile, sur un papier filtre absorbant qui est ensuite placé à température ambiante à l'air libre pendant au moins 3 heures, permettant ainsi de conserver le sang sous forme desséchée. Le papier buvard est ensuite acheminé par voie postale comme matériel biologique non infectieux vers un laboratoire où des analyses sérologiques et moléculaires seront réalisées. Dans le champ des maladies infectieuses, différents types de papier filtre modifiés chimiquement peuvent être utilisés (Whatman 903, Munktell TFN, Ahlstrom grade 226). Les prélèvements sur papier filtre peuvent être réalisés par des professionnels de santé ou non ayant bénéficié d'une formation limitée. Le

Tableau 2 Caractéristiques des tests rapides de détection de l'AgHBs

Test	Fabriquant	Matrices	Volume requis	Délai d'obtention du résultat	Marquage CE	Approuvé par la FDA	Pré-qualifiés
Determine™HBsAg	Abbott Diagnostics	Sang total, sérum, plasma	50 µL	15 min	Non	Non	Non
VIKIA® HBsAg	Biomérieux	Sang total, sérum, plasma	75 µL	15-30 min	Oui	Non	Oui
DRW HBsAg rapid test®	Diagnostics for the Real World	Sérum, plasma	80 µL	30 min	Oui	Non	Non
Toyo HBsAg Rapid Test®	Türklab	Sang total, sérum, plasma	100 µL	5-15 min	Oui	Non	Non
Assure HBsAg Rapid Test®	MP Biomedicals	Sang total, sérum, plasma	50 µL (sang total) 75 µL (sérum, plasma)	15-20 min	Non	Non	Non
First Response HBsAg Card Test®	Premier Medical Corporation	Sérum, plasma	50-75 µL	5-10 min	Non	Non	Non
SD Bioline HBsAg WB®	Standard Diagnostics	Sang total, sérum, plasma	100 µL	20 min	Non	Non	Oui

principal inconvénient des DBS est une moindre sensibilité par rapport aux matrices conventionnelles, des résultats obtenus à partir de volumes plus faibles (généralement 50 µL de sang total *versus* 150 à 1 000 µL de sérum ou plasma), une efficacité variable d'extraction à partir du papier filtre et une éventuelle dégradation des analytes lors de conditions climatiques extrêmes. Le DBS représente néanmoins un outil attractif pour le dépistage à large échelle, la décision de traiter et le suivi dans les pays à faibles ou moyennes ressources ne disposant pas de laboratoires de biologie, ou pour les structures de dépistage ou associatives dans les pays à plus hauts revenus. La détection de l'AgHBs à partir de sang total déposé sur DBS est possible à l'aide de méthodes immuno-enzymatiques ou chimioluminescentes. La sensibilité et la spécificité sont variables selon les études. De nombreux facteurs peuvent expliquer ces différences, comme le type de trousse utilisée pour la détection de l'AgHBs, le réactif de pré-extraction, les modes de conservation des buvards, le type de papier filtre, le volume de sang déposé et le seuil d'interprétation utilisé. Une méta-analyse récemment publiée regroupant 19 études montrait une spécificité et une sensibilité globale de 100 % et 98 %, respectivement [3]. L'OMS recommande l'utilisation du DBS pour la détection de l'AgHBs dans certaines situations cliniques telles que la difficulté d'accéder à un laboratoire de biologie ou chez les sujets ayant une précarité veineuse [2].

L'AgHBs peut être facilement quantifié à l'aide de trousses commerciales standardisées. Trois trousses sont disponibles [Architect HBsAg Assay® sur l'automate Architect (Abbott), HBsAg II Quant assay® sur l'automate Elecsys ou Cobas (Roche), Liaison XL HBsAg Quant assay® sur l'automate Liaison XL (DiaSorin)]. Toutes les trousses ont une limite de détection à 0,05 UI/mL avec une linéarité jusqu'à 50 000 UI/mL (4,70 Log UI/mL) après dilution. L'AgHBs peut être produit à partir de la forme épisomale de persistance du VHB, l'ADNccc (ADN circulaire clos de façon covalente) et des formes intégrées au sein du génome de l'hôte. De nombreuses études ont suggéré un intérêt de la quantification de l'AgHBs dans l'évaluation de la réponse au traitement (en particulier comme facteur prédictif négatif de la réponse à l'interféron pégylé) et dans l'identification des infections chroniques AgHBe-négatif (anciennement « porteurs inactifs ») en association à d'autres paramètres tels que le niveau de réplication virale et l'activité sérique des ALAT (alanine aminotransférase), ainsi que dans la prédiction de la clairance spontanée de l'AgHBs chez les patients AgHBe-négatif.

Anticorps HBs (figure 1)

Au cours de la résolution d'une infection par le VHB, les anticorps HBs apparaissent en présence des anticorps HBc. Leur titre augmente de façon concomitante à la diminution de l'AgHBs. Néanmoins, du fait de la non détection des complexes antigène-anticorps par les tests sérologiques, les anticorps HBs deviennent détectables en moyenne deux mois après que l'AgHBs soit devenu indétectable au cours de la résolution d'une hépatite aiguë B.

Le titre en anticorps HBs peut fluctuer au cours du temps et les anticorps HBs peuvent devenir indétectables plusieurs années après la résolution d'une infection aiguë ou chronique. Les anticorps HBs apparaissent également dans le sérum des individus vaccinés contre le VHB. Dans ce cas, leur présence n'est pas associée à celle des anticorps HBc. La réponse vaccinale est définie par un titre d'anticorps > 10 mUI/mL 1 à 3 mois après la dernière injection. La mesure du titre des anticorps HBs peut varier selon la trousse commerciale utilisée, et ce malgré la calibration des tests de quantification à l'aide de standards internationaux. En effet, toutes les techniques d'immunodosage sont désormais quantitatives.

La détection des anticorps HBs est également possible à l'aide de tests rapides réalisés sur bandelettes. À ce jour, un seul test rapide dispose d'un marquage CE, le test Toyo HBsAb® (Türklab). Ses performances ont été récemment évaluées à partir d'échantillons sériques [4]. La spécificité était de 98,0 % tandis que la sensibilité était de 60,4 %. La sensibilité était considérablement améliorée lorsque le titre en anticorps HBs était > 100 mUI/mL (88,7 %).

Anticorps HBc totaux et IgM anti-HBc

Les anticorps dirigés contre la protéine de capside du VHB sont le marqueur sérologique d'un contact avec le VHB. Les anticorps HBc de type IgM sont présents à un titre élevé au cours de l'infection aiguë. Ils peuvent être également présents à un titre faible et fluctuant au cours de l'hépatite chronique AgHBe-positif ou réapparaître en cas de réactivation d'une hépatite chronique B chez un individu ayant une infection chronique AgHBe-négatif. Les anticorps HBc persistent toute la vie et, contrairement aux anticorps HBs, ils ne sont pas protecteurs.

Les résultats faussement négatifs de détection des anticorps HBc sont rares, observés essentiellement chez les patients immunodéprimés. Dans certains cas, les anticorps HBc sont le seul marqueur virologique présent chez un sujet infecté par le VHB (phase de convalescence, très faible niveau de réplication virale s'accompagnant d'une faible production d'AgHBs indétectable par les trousses commerciales, sujets avec une infection VHB résolue ayant perdu leurs anticorps HBs, infection B occulte).

Antigène HBe et anticorps HBe

La protéine HBe, qui porte le déterminant antigénique HBe, est excrétée dans le sang périphérique. Son rôle dans la physiopathologie de l'infection n'est pas clairement défini. Elle pourrait favoriser la tolérance immunitaire et serait indispensable au passage à la chronicité. La présence d'AgHBe dans le sang indique une réplication active du VHB, associée à une infectiosité élevée du sang.
L'AgHBe est détecté précocement au cours de l'infection aiguë, entre 6 et 12 semaines après le contage. La clairance de l'AgHBe est suivie de l'apparition d'anticorps HBe au cours de la phase de séroconversion HBe. Elle s'associe alors à une diminution importante du niveau d'ADN du VHB chez les patients qui éliminent le virus. La persistance de l'AgHBe dans le sérum, 3 à 4 mois après le contage, indique généralement une évolution vers une infection chronique. La disparition de production de la protéine HBe résulte de la présence de substitutions nucléotidiques dans la région pré-core et/ou promotrice du core. Pour des raisons pas encore totalement élucidées, la disparition de production de l'AgHBe survient en général plus tôt au cours de l'infection de sujets d'Afrique subsaharienne, comparés aux personnes infectées en Asie.
L'AgHBe et les anticorps HBe peuvent être facilement détectés dans le sérum ou le plasma à l'aide d'un test immuno-enzymatique type ELISA ou par chimioluminescence type CMIA. La détection de l'AgHBe est également possible à l'aide de tests rapides réalisés sur bandelettes. Aucun test rapide à ce jour ne dispose cependant d'un marquage CE ou n'a été approuvé par la FDA ou pré-qualifié par l'OMS.
L'AgHBe peut être quantifié à l'aide de trousses sérologiques bien qu'aucune trousse commerciale ne soit disponible. En 2013, le premier étalon international a été proposé par l'OMS. Les données disponibles dans la littérature sur l'intérêt de la quantification de l'AgHBe sont encore limitées mais, à l'instar des autres marqueurs sérologiques, la quantification de l'AgHBe pourrait avoir un intérêt dans le suivi de la progression de la maladie hépatique, la prédiction de la séroconversion HBe et dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Détection et quantification de l'ADN du VHB

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'hépatite chronique B active, d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer du foie, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse aux traitements et de détecter l'émergence de variants viraux résistants. La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont fondées sur des méthodes d'amplification génique par PCR (*polymerase chain reaction*) ou par TMA (*transcription mediated amplification*) à partir de plateformes automatisées. À côté des trousses plus anciennes [COBAS TaqMan HBV test v2.0®, COBAS Ampliprep-COBAS TaqMan (CAP/CTM) HBV test v2.0® (Roche), cobas

HBV Test® (Roche), Abbott RealTime HBV® (Abbott)], de nouvelles trousses [Aptima® HBV Quant Dx (Hologic), Xpert HBV Viral Load® (Cepheid), Alinity m HBV assay® (Abbott)] sont désormais disponibles. Elles ont comme principaux avantages une diminution du temps d'analyse (< 2 heures) et un traitement instantané des échantillons, permettant ainsi un rendu plus rapide des résultats de charge virale aux cliniciens. Les résultats doivent être exprimés en unités internationales par millilitre (UI/mL), idéalement en Log UI/mL, et non en copies par mL comme c'était le cas dans le passé, afin de pouvoir comparer les résultats émanant de différents laboratoires et utilisant des techniques de détection et de quantification différentes. En effet, le nombre de copies d'ADN varie légèrement selon les techniques. Il existe des facteurs de conversion qui permettent de convertir librement des copies et des UI. Ce facteur varie de 5 à 6 selon les techniques. Les coûts des tests commerciaux limitent néanmoins leur utilisation dans les pays à faibles ou moyennes ressources. C'est la raison pour laquelle des tests sur des plateformes polyvalentes ouvertes et automatisées ont été développés pour permettre une prise en charge des patients atteints d'hépatite chronique B dans les pays à ressources limitées, à l'instar de ce qui a été fait pour la quantification de l'ARN du VIH.
S'il n'existe pas à ce jour de tests moléculaires permettant une biologie délocalisée auprès du patient pour la détection et/ou la quantification de l'ADN du VHB (POCT), l'ADN du VHB peut être détecté voire quantifié à partir de sang total (capillaire ou veineux) déposé sur DBS. Les études ont montré des performances satisfaisantes des différentes trousses. Une méta-analyse récemment publiée regroupant 5 études montrait une spécificité et une sensibilité globale de, respectivement, 99 % et 95 % [3]. L'OMS recommande l'utilisation du DBS pour la quantification de l'ADN du VHB dans certaines situation cliniques (difficulté d'accéder à un laboratoire de biologie ou sujets ayant une précarité veineuse) [2].

Détermination du profil de résistance génotypique

La méthode de référence pour l'identification des mutations de résistance aux analogues nucléos(t)idiques est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'antiviral. La comparaison des séquences obtenues avec celles de souches sauvages sensibles au médicament disponibles dans les banques permet d'identifier des substitutions non décrites dans la littérature. La comparaison de la séquence pré-thérapeutique avec celle obtenue au moment de la suspicion de résistance doit être réalisée pour mettre en évidence le changement amino-acidique. En pratique cela est rarement le cas, car le prélèvement pré-thérapeutique est rarement disponible.
D'autres méthodes sont utilisées en pratique clinique, comme celles fondées sur l'hybridation inverse. Les profils mutationnels pouvant être sélectionnés au cours du traitement par les différents analogues nucléos(t)idiques sont connus. Plusieurs trousses commerciales sont disponibles, comme Trugene® HBV Genotyping Assay (Siemens) et Abbott HBV Sequencing Assay® (Abbott), toutes deux fondées sur le séquençage direct de la phase ouverte de lecture chevauchante d'une portion du domaine de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase et la région centrale de l'AgHBs, et la trousse INNO-LiPA HBV Multi-DR® (Siemens), fondée sur l'hybridation inverse à l'aide de sondes permettant de détecter la présence de mutations associées à la résistance aux analogues nucléos(t)idiques. Des substitutions amino-acidiques sous forme de quadruple mutants capables de conférer une résistance au ténofovir ont été récemment identifiées chez deux patients en échec virologique [5]. Ces mutations, respectivement en positions 106,

126, 134 et 269, ne sont pas détectables avec les trousses commerciales disponibles et ne sont pas incluses dans les algorithmes.

Outils virologiques du futur

L'antigène HB core-related (AgHBcr) est un nouveau marqueur sérologique qui peut aisément être quantifié dans le sérum et le plasma à l'aide d'une technique immunologique basée sur le principe de la chimioluminescence (CLIA) grâce à l'automate Lumipulse G system® (Fujirebio, Gand, Belgique). Il s'agit d'un marqueur composite. En effet, l'antigène HBcr détecte un épitope linéaire après dénaturation présent sur l'AgHBe, la protéine de capside (AgHBc) et une protéine dérivée du core (p22cr). Les trois protéines (AgHBc, AgHBe et p22cr) sont des produits du gène preC/C et partagent une séquence de 149 amino acides reconnue par les tests de détection de l'AgHBcr.
Au contraire de la mesure du niveau d'AgHBs, le titre de l'AgHBcr n'est pas influencé par la transcription de séquences intégrés. Des études récentes ont montré que le niveau d'AgHBcr était corrélé à la charge virale, mais également à l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. Ce nouveau marqueur pourrait aider à déterminer la phase de l'infection chronique. En effet, dans une cohorte européenne de patients infectés par un génotype A ou D, un titre élevé d'AgHBcr (> 8 log UI/mL) était observé dans les infections et hépatites AgHBe-positif, un titre plus faible (4,8 Log UI/mL) chez les individus ayant une hépatite chronique AgHBe-négatif et très faible (2,0 Log UI/mL) chez les sujets ayant une infection chronique AgHBe-négatif. Plus récemment, il a été montré que le niveau d'AgHBcr est associé au développement de carcinomes hépatocellulaires, en particulier chez les patients AgHBe-négatif. Enfin, ce nouveau biomarqueur pourrait être utile dans le suivi de l'efficacité des traitements antiviraux, en particulier pour prédire le risque de rechute après arrêt des analogues nucléos(t)idiques.
L'ARN du VHB peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHB. Chez les patients naïfs de traitement, le niveau d'ARN du VHB était fortement corrélé au niveau d'ADN du VHB. Ce nouveau marqueur pourrait refléter l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. Chez les patients AgHBe-positif traités par analogues nucléos(t)idiques, la diminution du niveau d'ARN était un facteur prédictif de la séroconversion HBe. La cinétique de l'ARN du VHB pourrait être un marqueur prédictif de la réponse au traitement. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires.

Conclusion

De nouveaux outils virologiques sont désormais disponibles, permettant la détection de l'AgHBs (ainsi que d'autres marqueurs virologiques) dans le sang total capillaire après ponction digitale en moins de 20 minutes. Le recueil de sang capillaire sur papier buvard constitue une alternative au prélèvement veineux qui peut s'avérer particulièrement utile dans certaines situations cliniques, en particulier les zones géographiques ne disposant pas d'un laboratoire de biologie. Une standardisation des analyses réalisées sur papier buvard est indispensable afin d'optimiser la qualité des résultats, comme cela a été fait pour le VIH. Le développement de tests de détection et de quantification de l'ADN du VHB moins coûteux et idéalement réalisables au lit du malade (POCT) sera un élément clé des stratégies d'élimination du VHB.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Amini A, Varsaneux O, Kelly H, *et al.* Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:698.

[2] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO, 2017. 204 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[3] Lange B, Cohn J, Roberts T, *et al.* Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): Two systematic reviews and meta-analyses. *BMC Infect Dis* 2017;17:700.

[4] Poiteau L, Soulier A, Roudot-Thoraval F, *et al.* Performance of rapid diagnostic tests for the detection of anti-HBs in various patient populations. *J Clin Virol* 2017;96:64-6.

[5] Park ES, Lee AR, Kim DH, *et al.* Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019;70:1093-102.

[6] Chevaliez S, Pawlotsky J-M. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol* 2018; 69:916-26.

[7] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.

Résolution de l'infection par le VHB

Olfa Bahri, Pascal Pineau

Introduction

La résolution de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est marquée par la disparition ou clairance de l'antigène (Ag) HBs appelée encore (« guérison fonctionnelle »), parfois accompagnée de l'apparition des anticorps anti-HBs. La clairance spontanée de l'AgHBs est définie comme étant la négativation de l'AgHBs au niveau sérique ; les tests utilisés pour sa mise en évidence dans ce cas doivent avoir un seuil de détection inférieur à 0,05 UI/ml [1]. Cette disparition de l'AgHBs doit être confirmée sur deux prélèvements à 6 mois d'intervalle au minimum [2]. Elle peut avoir lieu spontanément au cours d'une infection par le VHB ou être induite par un traitement.

La guérison fonctionnelle implique une diminution importante du risque de progression de la maladie hépatique et une réduction du risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Dans une étude coréenne basée sur plus de 5000 personnes infectées par le VHB, l'incidence cumulée du CHC était réduite de plus de 90 % durant les 10 ans après la perte de l'AgHBs, comparé aux personnes n'ayant pas perdu leur AgHBs [3]. Néanmoins, le risque de réactivation de l'infection VHB est possible. En effet, l'ADN viral persiste au niveau des hépatocytes sous des formes intégrée ou super-enroulée (ADNccc). Le virus peut reprendre sa réplication, principalement au cours d'un épisode d'immunosuppression plus ou moins profonde. Cet état d'immunodépression peut être secondaire à une infection à VIH ou, surtout, à l'administration d'un traitement immunosuppresseur tel qu'une corticothérapie à fortes doses ou d'une chimiothérapie. En cas d'immunosuppression, il est donc important de poursuivre une surveillance virologique (charge virale) et biologique (transaminases) afin de prévenir une réactivation de l'infection avec l'apparition de complications hépatiques. Il est également recommandé de traiter les patients avec anti-HBc positifs avant le démarrage d'un traitement immunosuppresseur tel que les anti-CD20 afin d'éviter une éventuelle réactivation virale et la réapparition de l'AgHBs [4].

Résolution spontanée d'une infection chronique par le VHB

La résolution spontanée de l'infection par le VHB est la règle lorsque l'infection survient à l'âge adulte, alors qu'elle est rare chez les enfants. On estime à plus de 90 % la proportion d'adultes avec une infection VHB aiguë qui parviennent à une infection résolutive, alors que cette estimation est de 5 à 10 % chez les jeunes enfants. Dans les formes chroniques de l'infection, l'incidence cumulée de la clairance spontanée de l'AgHBs s'élèverait à 4 % à 5 ans, 8 % à 10 ans et 18 % après 15 ans d'évolution, selon une méta-analyse récente [5]. Elle se voit surtout au cours de la phase d'infection occulte, définie par l'absence d'AgHBs mais avec présence d'ADN viral à des taux faibles dans le foie et parfois dans le sang, ou au cours de la phase d'infection chronique avec AgHBe négatif.

Deux types de facteurs interviennent dans la clairance spontanée de l'AgHBs : des facteurs virologiques et des facteurs spécifiques à l'hôte, qui sont principalement de type immunologique.
Sur le plan virologique, ce sont surtout le niveau de réplication virale, le statut sérologique vis-à-vis de l'AgHBe et le génotype viral qui interviennent. En effet, la disparition de l'AgHBs serait plus fréquente en cas de charge virale faible, en l'absence d'AgHBe et en cas d'infection par les génotypes A ou B [6]. Ainsi, des incidences annuelles de 10,3 % et 0,3 % ont été rapportées en présence, respectivement, de charge virale faible (< 300 copies/ml) ou élevée (> 10^6 copies/ml). De même, le taux de clairance annuelle de l'AgHBs a été de 1,3 % dans les formes chroniques négatives pour l'AgHBe *vs* 0,4 % en présence d'AgHBe [5].
Plusieurs facteurs liés à l'hôte ont été associés à la résolution de l'infection par le VHB, notamment le sexe masculin, l'âge avancé au moment de l'infection (4,3 % par an chez les sujets de plus de 60 ans *vs* 1,6 % par an pour la tranche d'âge 30-39 ans) et l'obésité (3,7 % par an en cas d'indice de masse corporelle (IMC) > 30 *vs* 2,2 % par an si l'IMC est ⩽ 30). Le principal facteur impliqué dans la clairance spontanée de l'AgHBs est la réponse immunitaire de l'hôte [6,7]. Cette dernière agit par (1) lyse des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques de type CD8+ dirigés contre les antigènes du virus (essentiellement l'AgHBe) et le renouvellement cellulaire, (2) inhibition de la réplication virale et de l'expression des gènes viraux par des cytokines libérées par les lymphocytes de type CD4+ et (3) neutralisation des particules virales circulantes par les anticorps anti-VHB. L'activité amplifiée des lymphocytes serait due à la reconnaissance des épitopes viraux sur les molécules du système HLA type I à la surface des hépatocytes. Elle serait influencée par les variations génétiques du système HLA ; les allèles rs3077-A et rs9277535-A ont été associés à un taux plus élevé de disparition de l'AgHBs en cas d'infection persistante [1].

Résolution de l'hépatite B induite par le traitement

En cours de traitement, la disparition de l'AgHBs avec ou sans l'apparition des anti-HBs est considérée comme la réponse idéale à celui-ci. Le taux annuel de clairance de l'AgHBs est variable selon les molécules antivirales utilisées.
Le traitement par **interféron pégylé** durant 48 semaines entraîne une disparition de l'AgHBs chez 3 à 7 % des sujets avec présence d'AgHBe, et de 3 % après 6 mois si l'AgHBe est négatif [8]. Les facteurs prédictifs d'un taux élevé de réponse au traitement, avec perte de l'AgHBs trois ans après l'arrêt du traitement, sont une charge virale prétherapeutique inférieure à $2\,10^8$ UI/ml, des taux de transaminases supérieurs à 2-5 fois la normale, une infection par les génotypes A et B et une activité hépatique élevée (> A2) ainsi qu'une baisse importante de la charge virale après 3 mois de traitement. Dans une grande étude multi-site, la perte de l'AgHBs a été rapportée chez 58 % des sujets infectés par le génotype A et 11 % de ceux infectés par les autres génotypes 3 ans après la fin du traitement [4].
Les **analogues nucléos(t)idiques** n'agissent que par inhibition de la réplication virale, sans effet sur les formes superenroulées de l'ADN viral. Le taux de résolution de l'infection attendu est faible, ce qui justifie un traitement au long cours. Dans la plupart des études publiées, le taux de clairance de l'AgHBs s'élève de 1 % des cas par année de traitement, avec très peu de variations selon les molécules utilisées. Ce taux, par contre, peut augmenter en cas de réponse virologique soutenue et en cas de

traitement prolongé par les antiviraux. Il a été estimé à 10 % après 5 ans de traitement par ténofovir d'une hépatite chronique B avec AgHBe positif [6]. Cependant, des résultats contradictoires ont été rapportés ; certains auteurs n'ont pas trouvé d'amélioration de la fréquence de la perte de l'AgHBs après 5-8 ans de traitement, avec un taux < 1-2 % chez les sujets AgHBe négatifs, traités par analogues nucléos(t)idiques (lamivudine, entécavir, telbuvidine et ténofovir) [4]. Une étude récente effectuée auprès d'une cohorte de près de 300 patients co-infectés avec le VIH en Zambie a montré un taux de perte de l'AgHBs de 10 % pendant les deux premières années de traitement antirétroviral incluant le TDF [9]. Ce taux était nettement plus élevé chez les personnes initiant le traitement avec des taux de CD4 bas, ce qui laisse suggérer un impact potentiel de la reconstitution immunitaire liée au traitement antirétroviral sur l'incidence de la perte de l'AgHBs.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Mohamadkhani A, Katoonizadeh A, Poustchi H. Immune-regulatory events in the clearance of HBsAg in chronic hepatitis B: Focuses on HLA-DP. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:5-13.

[2] Moucari R, Marcellin P. Négativation de l'AgHBs : valeur pronostique pour la réponse au traitement et l'évolution à long terme. *Gastroentérol Clin Biol* 2010;34:S119-25.

[3] Kim G, Lim Y, An J. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: Clinical outcomes and durability. *Gut* 2014;63:1325-32.

[4] Trepo C, Chan H, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63.

[5] Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, *et al.* Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:635-46.

[6] You C, Lee S, Jang J, *et al.* Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20:13293-305.

[7] Liu J, Yang H, Lu M, *et al*. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: A community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010;139:474-82.

[8] Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, *et al*. Long-term presence of HBV in the sera of chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. *Intervirology* 2007;50:161-5.

[9] Chihota BV, Wandeler G, Chilengi R, *et al.* High rates of hepatitis B virus (HBV) functional cure among human immunodeficiency virus-HBV coinfected patients on antiretroviral therapy in Zambia. *J Infect Dis* 2019 Oct 15. pii:jiz450.

Infection par le VHB : manifestations hépatiques et extra-hépatiques

Coordination : Victor de Lédinghen

Infection par le VHB : manifestations hépatiques et extra-hépatiques

Fatou Fall, Victor de Lédinghen

Hépatite virale aiguë B

Introduction

Le virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas cytopathogène. Les manifestations cliniques sont principalement dues à la réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre les hépatocytes infectés et aux dépôts de complexes immuns constitués d'antigènes (Ag) et d'anticorps (Ac) viraux au niveau des tissus. Les manifestations cliniques de l'hépatite virale aiguë B varient selon l'âge du sujet à l'infection et son statut immunitaire. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les adultes immunodéprimés, l'infection aiguë par le VHB est asymptomatique dans la majorité des cas tandis que chez l'adulte, elle se manifeste par une hépatite aiguë ictérique dans environ 30 % des cas [1].

Manifestations cliniques

Les signes cliniques apparaissent généralement après une période d'incubation variable de 60 à 90 jours, avec des extrêmes de 15 à 180 jours.

Forme ictérique

La forme typique ictérique est souvent précédée d'une phase pré-ictérique avec des manifestations cliniques peu spécifiques. Elles sont caractérisées par une asthénie, une anorexie, des céphalées, une fièvre modérée, des nausées, des douleurs abdominales, des arthralgies et des éruptions cutanées, en particulier une urticaire. La phase pré-ictérique dure en moyenne 5 à 15 jours, puis l'ictère apparaît progressivement avec une intensité variable [2]. Le prurit est inconstant, les selles sont normales ou décolorées, les urines foncées. Les manifestations de la phase pré-ictérique régressent progressivement. L'examen clinique est généralement normal mais peut montrer une hépatomégalie modérée, parfois douloureuse. L'ictère décroît progressivement en 2 à 6 semaines. L'asthénie peut persister plus longtemps [2].

Autres formes cliniques

La forme anictérique est la plus fréquente. Les manifestations cliniques sont dominées par les symptômes de la phase pré-ictérique, en particulier l'asthénie et les arthralgies. La forme cholestatique est caractérisée par une cholestase intense avec un ictère foncé et un prurit. Dans cette forme, la régression de la cholestase peut être très lente, s'étendant sur plusieurs semaines voire 3 à 4 mois.

Formes avec manifestations extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques peuvent être révélatrices de la maladie ou survenir au cours de son évolution. Elles sont dues aux dépôts de complexes immuns contenant des Ag et des Ac du VHB au niveau de la peau, des articulations, des muscles et des reins [3]. Elles peuvent être observées aussi bien en phase aiguë qu'en phase chronique de l'infection. Leur reconnaissance est d'une importance capitale car permet d'orienter le diagnostic et le traitement. Les principales manifestations extra-hépatiques décrites au cours de l'hépatite aiguë B sont :

- un syndrome pseudo-grippal qui survient chez 10 à 20 % des patients pendant la phase pré-ictérique ;
- une glomérulonéphrite observée dans 0,1 à 25 % des cas. La forme la plus fréquente est la glomérulonéphrite extra-membraneuse, qui atteint le plus souvent les jeunes garçons vivant en zones d'endémie virale B. Elle se manifeste par un syndrome néphrotique intense, une insuffisance rénale chronique et une hypertension artérielle ;
- une périartérite noueuse qui se caractérise par une vascularite nécrosante systémique touchant en particulier la peau, le cœur, les reins et le système nerveux ;
- une atteinte cutanée caractérisée par une pemphigoïde bulleuse, un lichen plan affectant également la muqueuse buccale et la langue et un syndrome de Gianotti-Crossi ou acrodermatite papuleuse de l'enfance, qui se manifeste par une éruption papuleuse ou papulovésiculaire de petite taille, plane et érythémateuse siégeant à la face et aux extrémités ;
- une cryoglobulinémie caractérisée surtout par un purpura et des arthralgies ;
- enfin, une polyradiculonévrite de type « Guillain Barré », une mononévrite ou une neuropathie périphérique ont été rarement décrites au cours de l'hépatite B aiguë.

Forme fulminante ou subfulminante

L'hépatite fulminante est une forme gravissime qui survient dans moins de 1 % des cas d'hépatite aiguë B symptomatique. Elle est due à une forte réponse immunitaire de l'hôte, qui s'accompagne d'une inhibition de la réplication virale et d'une lyse massive des hépatocytes infectés. Elle est caractérisée par le développement d'une encéphalopathie, associée à une diminution du taux de prothrombine (TP) et du facteur V en dessous de 50 % du taux normal dans les 15 jours qui suivent l'apparition des symptômes. Lorsque l'encéphalopathie survient dans un délai de 15 jours à 3 mois après l'apparition de l'ictère, l'hépatite est dite subfulminante. Le pronostic de cette forme est habituellement mauvais : en l'absence de transplantation hépatique, le taux de décès est évalué à 80 % [1]. L'évolution vers cette forme gravissime serait influencée par plusieurs facteurs, notamment l'existence de lésions hépatiques sous-jacentes dues à une hépatite chronique virale C, une augmentation importante de la bilirubine (à 5 fois la limite supérieure de la valeur normale au moins), une fièvre supérieure à 38 °C, surtout lorsqu'elle est associée à un AgHBe négatif [4-6].

Diagnostic

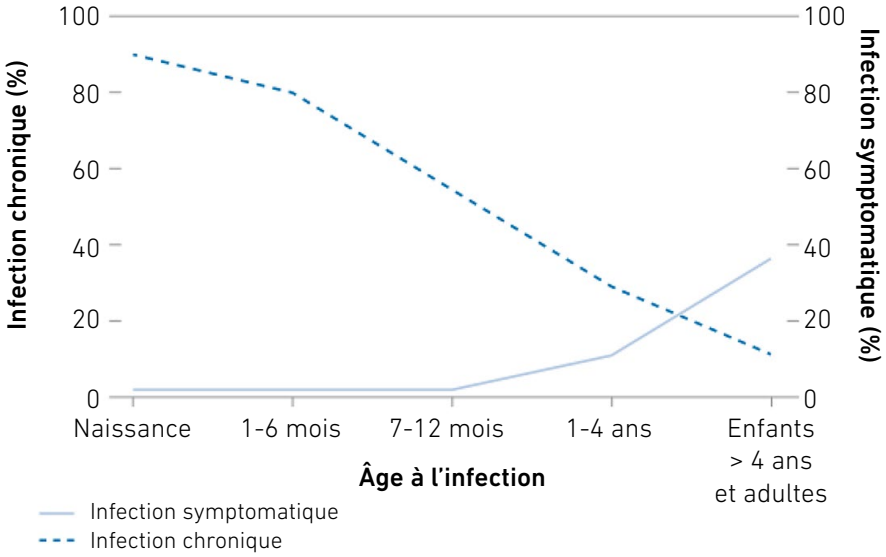
L'activité des transaminases est très élevée, habituellement entre 10 et 100 fois la limite supérieure de la valeur normale. L'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) est plus élevée que celle de l'aspartate aminotransférase (ASAT). Une cholestase d'intensité variable est habituelle, avec une augmentation de la gammaglutamyltranspeptidase

(GGT) et des phosphatases alcalines (PAL). Dans les formes ictériques, la bilirubine sérique est élevée. Le TP et le facteur V permettent surtout d'évaluer la gravité. Ils sont normaux ou légèrement abaissés dans les formes bénignes et abaissés en dessous de 50 % dans les formes graves. Le diagnostic de certitude est basé sur la sérologie virale, qui montre la positivité de l'AgHBs associée à la présence d'Ac anti-HBc de type IgM. Les Ac anti-HBc de type IgM ne sont pas spécifiques de l'hépatite aiguë B, ils peuvent être présents en cas de réactivation d'hépatite chronique B.

Histoire naturelle

Le spectre de l'hépatite aiguë B est varié, allant de la forme asymptomatique ou symptomatique bénigne à la forme fulminante. L'évolution est influencée par des facteurs liés au virus et à l'hôte. Chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'hépatite aiguë B est rarement symptomatique (moins de 1 % des cas) tandis que chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, des symptômes sont présents dans environ 10 % des cas (*figure 1*) [2]. L'hépatite fulminante est très rare chez l'enfant ; les rares cas décrits concernent des enfants nés de mères ayant une infection chronique virale B à AgHBe négatif. Chez les sujets adultes, l'hépatite aiguë B est symptomatique dans 30 % des cas et évolue vers une hépatite fulminante dans moins de 1 % des cas. L'évolution vers la guérison est habituelle, avec une clairance de l'AgHBs dans environ 95 % des cas chez l'adulte immunocompétent. Cependant, de faibles quantités d'ADN du VHB peuvent être détectées par PCR dans le sérum plusieurs années après la guérison, traduisant un portage occulte du VHB. Un risque de réactivation de l'infection existe et peut survenir lors d'un traitement immunosuppresseur ou d'une chimiothérapie. L'évolution vers la chronicité est étroitement corrélée à l'âge de survenue de l'infection aiguë. Lorsque l'infection survient pendant la période périnatale, le risque d'évolution vers la chronicité est évalué à 90 %, alors que lorsqu'elle survient à l'âge adulte, ce risque est réduit à moins de 5 %. L'infection chronique virale B est définie par la persistance de l'AgHBs dans le sérum pendant six mois au moins après le début de l'infection.

Figure 1 Évolution de l'infection au VHB, selon l'âge au moment de l'infection



Source : OMS 2015.

Conclusion

L'hépatite virale B est l'une des infections les plus répandues dans le monde. La présentation clinique est étroitement corrélée à l'âge et au statut immunitaire au moment de l'infection. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les adultes immunodéprimés, l'infection aiguë passe souvent inaperçue, tandis qu'elle se manifeste souvent par des symptômes chez les adultes immunocompétents. Le diagnostic est facile, basé sur la positivité de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc de type IgM. L'évolution est également fortement influencée par l'âge et le statut immunitaire au moment de l'infection. Elle se fait vers la chronicité chez environ 90 % des enfants infectés à la naissance tandis que la guérison est la règle (plus de 95 %) chez l'adulte immunocompétent. Malgré la guérison, le risque de réactivation persiste du fait de la persistance de l'ADN superenroulé (ADNccc) dans les noyaux des hépatocytes des sujets infectés. Ainsi, la vaccination reste le meilleur moyen de prévenir l'infection.

Hépatite chronique virale B

L'histoire naturelle de l'infection chronique au VHB est variable et complexe, et elle est influencée par plusieurs facteurs relatifs à l'hôte ou au virus.

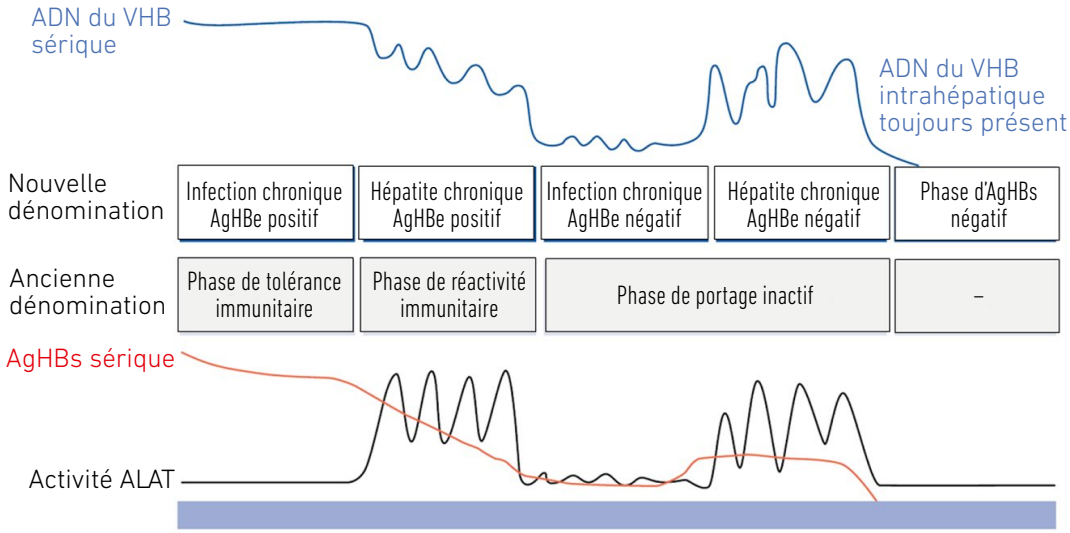
Histoire naturelle

L'infection chronique par le VHB est une maladie dynamique qui évolue en plusieurs phases reflétant les interactions entre le virus et la réponse immunitaire de l'hôte. L'histoire naturelle peut être divisée en 5 phases reposant sur la présence ou non de l'AgHBe, le niveau de réplication virale, le taux de l'ALAT et la présence de lésions histologiques d'inflammation ou de fibrose au niveau du foie (*figure 2*) [2]. Ces phases ne sont pas toujours consécutives. Elles sont définies par une nouvelle classification de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) basée sur la description des deux principales caractéristiques de la chronicité, à savoir l'*infection* et l'*hépatite* [7]. Cependant, dans la plupart des cas, l'évaluation initiale de la maladie par la mesure des marqueurs de réplication virale et d'activité ne permet pas de classer les patients dans une des phases, mais seul un suivi régulier comportant des dosages répétés de l'ALAT, de l'AgHBe et de la charge virale permet de classer les patients. Dans certains cas, malgré le suivi de ces paramètres, les patients restent dans une « zone grise » rendant difficile leur classement dans une phase bien déterminée.

Phase d'infection chronique AgHBe positif

Initialement dénommée « phase d'immunotolérance », cette phase est caractérisée par la positivité de l'AgHBe, un niveau élevé de réplication virale et une activité normale de l'ALAT. L'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose sont minimes ou absentes au niveau du foie. Cette phase est plus fréquente et plus longue chez les sujets infectés durant la période périnatale. Elle peut durer 10 à 30 ans chez ces derniers, mais elle est généralement plus courte ou absente chez les sujets infectés pendant l'enfance ou à l'âge adulte [8]. Le taux de perte spontanée de l'AgHBe est très faible durant cette phase et les patients sont hautement contagieux du fait du niveau élevé de réplication virale.

Figure 2 Différentes phases de l'infection chronique par le VHB et cinétique de l'ADN viral, de l'AgHBs et de l'ALAT [2]



Phase d'hépatite chronique AgHBe positif

C'est la phase de réactivité immunitaire, elle est caractérisée par une positivité de l'AgHBe, un niveau élevé de réplication virale et un taux d'ALAT élevé. L'activité nécrotico-inflammatoire hépatique est modérée ou sévère et la progression de la fibrose est plus rapide que dans la phase précédente. Cette phase survient après plusieurs années d'évolution de la première phase, mais sa survenue est plus rapide chez les sujets infectés à l'âge adulte et elle dure plusieurs semaines à plusieurs mois. L'évolution est variable ; chez la plupart des patients une séroconversion HBe avec un arrêt de la réplication virale est obtenue, traduisant le passage à la phase d'infection chronique HBe négatif. Dans certains cas, la maladie reste active pendant plusieurs années, avec un risque élevé de progression vers la cirrhose.

Phase d'infection chronique AgHBe négatif

Initialement dénommée phase de « portage inactif », cette phase est caractérisée par l'absence d'AgHBe et la présence d'Ac anti-HBe survenant à la suite d'une séroconversion HBe, une charge virale indétectable ou basse (< 2 000 UI/ml) et un taux de l'ALAT constamment normal. Les lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques et la fibrose sont minimes. Cette phase résulte d'un contrôle immunologique de l'infection réduisant considérablement le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cependant, l'évolution vers une hépatite chronique AgHBe négatif est possible [7].

L'incidence annuelle de la séroconversion HBe spontanée varie de 2 à 15 % selon l'âge, le taux d'ALAT et le génotype. Les patients infectés par le génotype B ont une séroconversion plus précoce et plus fréquente que ceux infectés par le génotype C. La perte de l'AgHBs et la séroconversion HBs spontanée sont rares, elles surviennent dans 1 à 3 % des cas par an, habituellement chez des patients ayant de faibles taux sériques d'AgHBs (< 1 000 UI/ml).

Hépatite chronique B AgHBe négatif

Cette phase est caractérisée par l'absence d'AgHBe dans le sérum, la présence d'Ac anti-HBe, une charge virale et un taux de transaminases modérés ou élevés, fluctuants ou constants. Des lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques et une fibrose significative sont présentes. La plupart de ces patients ont des variants du VHB avec des substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-C et/ou du promoteur de la région C du génome viral qui altèrent ou abolissent l'expression de l'AgHBe.
L'*hépatite* chronique B AgHBe négatif est associée à un faible taux de rémission spontanée [7]. L'augmentation de la prévalence mondiale de l'hépatite chronique AgHBe négatif reflète probablement le vieillissement des porteurs chroniques du VHB [8]. Les patients souffrant d'hépatite chronique B AgHBe négatif sont souvent plus âgés que les patients qui ont une hépatite chronique B AgHBe positif et sont davantage susceptibles d'avoir une cirrhose au moment du diagnostic.

Phase de clairance de l'AgHBs

Cette phase est caractérisée par la disparition de l'AgHBs et la présence des Ac anti-HBc avec ou sans Ac anti-HBs. C'est la phase « d'infection occulte au VHB ». La réplication virale est faible ou indétectable au cours de cette phase et le taux de l'ALAT est normal. L'ADNccc est détectable dans le foie. La perte de l'AgHBs avant le stade de cirrhose est associée à un bon pronostic de la maladie avec une réduction du risque d'évolution vers la cirrhose, le CHC et la décompensation de la maladie hépatique. Si la perte de l'AgHBs survient au stade de cirrhose, le risque de CHC persiste et une surveillance continue de ces patients est recommandée. Une réactivation virale est possible chez ces patients en cas de d'immunodépression [7].

Conclusion

L'histoire naturelle de l'infection chronique virale B est fortement influencée par l'âge de survenue de l'infection. Lorsque l'infection survient durant la période périnatale, l'évolution se fait le plus souvent vers la chronicité avec un risque élevé de complications, tandis que chez les sujets infectés à l'âge adulte, l'évolution est le plus souvent marquée par une séroconversion HBe après une phase d'hépatite chronique AgHBe positif.
La perte spontanée de l'AgHBs est beaucoup plus rare, elle est associée à un meilleur pronostic de la maladie lorsqu'elle survient avant le stade de cirrhose. Cependant, du fait de la persistance d'ADNccc dans les noyaux des hépatocytes, le risque de réactivation persiste après la perte de l'AgHBs.

Complications hépatiques et pronostic

Prévalence globale des complications

La fréquence des complications varie selon les régions. Dans les régions à faible prévalence de l'infection, l'incidence des complications hépatiques chez les patients non traités est faible, estimée entre 1 et 2 % après 16 ans d'évolution [9]. Au contraire, la fréquence des complications augmente dans les zones de forte endémie, où l'incidence cumulée de survenue d'une cirrhose chez les patients AgHBe positif varie de 13 % à 38 %. Chez ces patients, l'incidence cumulée à 5 ans de survenue d'une décompensation

de la cirrhose est estimée à 15 %. L'incidence cumulée à 5 ans de survenue d'un CHC est aussi plus élevée en zone de forte endémie, allant de 3 % chez les patients sans cirrhose à 17 % chez les patients cirrhotiques [8]. Cette incidence élevée de complications hépatiques dans les zones de forte endémie, où la majorité des patients sont infectés au cours de leurs premières années de vie, pourrait être la conséquence d'une plus longue durée d'infection [10]. Une étude réalisée en Gambie a montré une incidence du CHC de 55,5 pour 100 000 personnes/années [IC95 % 24,9-123,5] [11].
L'infection par le VIH accélère la progression de la maladie hépatique liée au VHB. Des études publiées avant l'ère des traitements antirétroviraux modernes ont montré que la mortalité liée aux maladies hépatiques était plus de 10 fois supérieure chez les personnes co-infectées par rapport à celles n'ayant qu'une infection VHB [12].

Patients avec AgHBe positif

Selon la nouvelle classification de l'EASL [7], l'*infection* chronique à AgHBe positif est caractérisée par l'absence d'inflammation hépatique et de fibrose. Par contre, l'*hépatite* chronique à AgHBe positif est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères et un taux élevé de progression de la fibrose. En l'absence de traitement, chez les sujets contaminés à la naissance, la mortalité par cirrhose ou CHC est d'environ 40 % chez les hommes et 15 % chez les femmes [13].
Dans une étude menée à Taiwan chez 3 342 patients avec AgHBe positif non cirrhotiques non traités, l'incidence de la cirrhose était de 838 pour 100 000 personnes/années et celle du CHC de 306 pour 100 000 personnes/années [14]. Chez les sujets avec cirrhose, l'incidence du CHC est élevée, pouvant aller jusqu'à 8 000 cas pour 100 000 personnes/années [15]. Chez les patients avec AgHBe positif, l'incidence annuelle du CHC est d'environ 2 à 3 % en cas de cirrhose et de moins de 1 % en l'absence de cirrhose [8].

Patients avec AgHBe négatif

Selon la nouvelle classification de l'EASL [7], l'*infection* chronique à AgHBe négatif (anciennement appelée portage inactif) est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires et de fibrose minimes. Ces patients ont un faible risque de progression vers la cirrhose ou le CHC, mais ils peuvent évoluer vers la phase d'hépatite chronique à AgHBe négatif. Par contre, l'*hépatite* chronique à AgHBe négatif est caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires et de fibrose hépatique. Chez les patients avec AgHBe négatif, la charge virale du VHB est un facteur majeur de risque de survenue de complications hépatiques [16].
L'étude REVEAL a suivi plus de 3 500 patients infectés par le VHB pendant en moyenne 11 ans. Par rapport aux patients avec ADN du VHB < 2 000 UI/mL, le risque relatif de cirrhose était de 2,5 [IC95 % 1,6-3,8] et de CHC de 2,7 [1,3-5,6] chez les patients avec ADN du VHB > 2 000 IU/ml. Plus la charge virale augmentait, plus le risque de cirrhose ou de CHC était important. Chez les patients avec ADN du VHB < 2 000 UI/ml, la mesure quantitative de l'AgHBs est un facteur prédictif de progression de la fibrose hépatique. Un taux d'AgHBs > 1 000 UI/ml (par rapport à un taux < 1 000 IU/ml) augmente le risque de CHC (risque relatif 13,7 [4,8-39,9]) [17]. Chez les patients avec AgHBe positif, le taux élevé d'ADN du VHB n'est pas prédictif de complications.
La maladie peut progresser même lorsque le taux des transaminases est normal ou peu élevé [18]. Ainsi, une méta-analyse a montré une prévalence de fibrose avancée de 20,7 % chez des patients avec un taux normal d'ALAT (< 40 U/L) [19]. Chez les patients

avec cytolyse modérée (jusqu'à 2 fois la limite supérieure de la normale), la prévalence de la fibrose sévère est de 48 % [36-61] [20]. Environ 20 à 30 % des patients avec infection chronique à AgHBe négatif ont une « réactivation virale » c'est-à-dire une élévation de la charge virale du VHB et une cytolyse au cours de leur suivi. Ces patients sont alors à risque de cirrhose ou de CHC [7].

Patients avec disparition de l'antigène HBs

Selon la nouvelle classification de l'EASL [7], les patients avec AgHBs négatif et Ac anti-HBc positif (ancienne dénomination : infection occulte) ont un risque d'évolution de la maladie dépendant du stade de celle-ci au moment de la disparition de l'AgHBs. La disparition spontanée de l'AgHBs est d'environ 1 % par an [21]. Dans ce cas-là, le risque de progression vers la cirrhose est minime et le risque de CHC diminue significativement, avec une incidence cumulée qui passe de 14 % à 4 % [22]. Récemment, une étude de 376 patients avec disparition de l'AgHBs suivis en moyenne 4,8 ans a montré que le risque de CHC était très faible, estimé à 0,5 % [23].
Parmi les patients avec disparition de l'AgHBs, l'âge au moment de la disparition est le meilleur facteur prédictif de CHC, avec un risque relatif de 4,31 [1,72-10,84] chez les patients âgés de plus de 50 ans par rapport aux patients plus jeunes [24,25]. La séroconversion HBs avant l'âge de 30 ans est associée à un faible risque de CHC et une meilleure survie [25]. Récemment, une revue systématique a montré que les facteurs de risque de CHC étaient le sexe masculin, l'âge > 50 ans au moment de la disparition de l'AgHBs et la présence d'une cirrhose, confirmant la nécessité de poursuivre le dépistage du CHC chez ces patients [26]. Enfin, le diabète serait aussi un facteur de risque de CHC après ajustement sur l'âge, le sexe et la présence d'une cirrhose [27].

Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire

Le risque annuel de CHC chez les patients cirrhotiques non traités est de 2 à 5 % [28]. Le risque de carcinome hépatocellulaire persiste même chez les patients traités [29]. Plusieurs facteurs de risque de CHC ont été publiés (*tableau 1*). Au sein de populations co-infectées par le VIH et le VHB et sous traitement antirétroviral incluant le ténofovir, les principaux facteurs de risque de CHC sont la présence d'une cirrhose ainsi que l'âge avancé lors de l'initiation du ténofovir. Ainsi, l'incidence de CHC chez un patient non-cirrhotique débutant le traitement avant l'âge de 46 ans resterait en dessous du seuil à partir duquel un dépistage par échographie serait indiqué [30].

Tableau 1 Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients infectés par le VHB

Facteurs liés à l'hôte	Facteurs liés au virus	Facteurs environnementaux
Âge > 50 ans	Forte charge virale	Co-infection VHC ou VHD
Sexe masculin	Génotype (C > B)	Alcool
Cirrhose		Aflatoxine
Histoire familiale de CHC		
Origine africaine ou asiatique		
Obésité		
Diabète		

VHB : virus de l'hépatite B. VHC : virus de l'hépatite C. VHD : virus de l'hépatite D.

Plusieurs scores prédictifs de survenue d'un CHC ont été publiés : GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B [31] (*tableau 2*). La plupart de ces scores ont été mis au point et validés dans des cohortes asiatiques chez des patients non traités [32]. Leur intérêt en pratique clinique chez les patients caucasiens ou africains, avec ou sans traitement, reste à démontrer [33]. Les modèles intégrant des paramètres de fonction hépatique semblent les plus performants [34].

Tableau 2 Comparaison de la performance des scores de prédiction de survenue d'un CHC à 5 ans [31]

Score	AUROC [IC 95 %]
PAGE-B modifié	0,82 [0,76-0,88]
PAGE-B	0,72 [0,65-0,78]
THRI	0,73 [0,70-0,76]
CU-HCC	0,70 [0,63-0,78]
GAG-HCC	0,71 [0,65-0,79]
REACH-B	0,61 [0,54-0,68]

CHC : carcinome hépatocellulaire. AUROC : aire sous la courbe ROC.

Pour déterminer la validité d'un test diagnostique quantitatif, il est nécessaire de calculer la surface située sous la courbe (*area under the curve ROC, AUROC*). Celle-ci informe sur la probabilité que le résultat du test, face à deux personnes (une malade et une saine), permette de poser le diagnostic correct. Ainsi, quand le test est parfaitement discriminant, AUROC vaut 1. Cela signifie donc que, face à deux personnes (une malade et l'autre non), le test permet de distinguer dans 100 % des cas la personne malade de celle qui ne l'est pas.
Le score (PAGE-B) a été développé et validé chez des patients caucasiens. Ce score, qui comprend des variables très simples (âge, sexe, taux de plaquettes), permet d'évaluer le risque de CHC à 5 ans chez des patients traités par entécavir ou ténofovir [35] (*tableau 3*). Ce score a été validé récemment chez des patients asiatiques traités et une version modifiée pour ces patients a même été proposée [31]. Ce score PAGE-B modifié prend en compte l'âge, le sexe, le taux de plaquettes et d'albumine. La probabilité cumulée à 5 ans de CHC est de 1,9 % chez les patients à faible risque, de 6,5 % chez les patients à risque intermédiaire et de 18,2 % chez les patients à risque élevé.

Tableau 3 Score PAGE-B [35]

Âge (années)		Sexe		Plaquettes (g/l)	
16-29	0	Féminin	0	≥ 200	0
30-39	2	Masculin	6	100-199	6
40-49	4			< 100	9
50-59	6				
60-69	8				
≥ 70	10				

Score ⩽ 9 : risque faible. Score 10-17 : risque modéré. Score ⩾ 18 : risque élevé.

Diagnostic et surveillance de la maladie hépatique

Diagnostic de la fibrose hépatique

Le recours à la ponction-biopsie hépatique est de plus en plus limité pour diagnostiquer la fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique virale B. En effet, de nombreuses méthodes non invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont été développées et sont disponibles partout dans le monde. Il s'agit de tests sanguins simples (comme l'APRI ou le FIB-4) ou complexes (comme le Fibrotest), ou de méthodes physiques comme la mesure de l'élasticité hépatique.

Les scores APRI et FIB-4 simples et gratuits (âge, plaquettes, transaminases), peuvent être utiles en l'absence d'autre méthode disponible [36]. Les scores APRI et FIB-4 ont une bonne performance pour le diagnostic de la fibrose, mais il faut privilégier si possible le score FIB-4 (https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4) qui a une meilleure performance que le score APRI pour le diagnostic de chaque stade de la fibrose [37]. Un score FIB-4 élevé est un facteur prédictif de survenue d'un CHC [38]. Chez les patients non cirrhotiques non traités, un score FIB-4 élevé est associé à un risque accru d'évènements hépatiques. Un score FIB-4 < 1,29 serait associé à un faible risque de progression de la maladie hépatique [39]. Le Fibrotest a une bonne performance pour le diagnostic de la fibrose hépatique et de la cirrhose [40]. Cependant, il s'agit d'un test onéreux dont la performance peut être altérée dans de nombreuses situations (inflammation, maladie de Gilbert, prise de médicaments...).

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® a été validée au cours de l'infection par le VHB (études comparant la mesure de l'élasticité hépatique à la ponction-biopsie hépatique). Une méta-analyse de 27 études (4 386 patients) a montré que le FibroScan® avait une bonne performance pour le diagnostic de la fibrose : F ⩾ 2 (AUROC 0,88), F ⩾ 3 (0,91) et F4 (0,93) [41]. Cependant, plusieurs facteurs peuvent influencer le résultat, notamment l'inflammation hépatique. C'est la raison pour laquelle l'interprétation du résultat doit tenir compte du taux d'ALAT (*figure 3*) [42]. Comme démontré dans une étude de validation de l'élastographie chez des patients co-infectés VIH-VHB ayant bénéficié d'une biopsie du foie, le seuil diagnostique d'une fibrose significative (⩾ F2) pourrait s'avérer plus bas en présence d'une infection VIH [43]. Enfin, l'élasticité hépatique pourrait être prédictive du risque de survenue d'un CHC chez les patients traités par ténofovir ou entécavir [44,45].

D'autres méthodes de mesure de l'élasticité hépatique peuvent aussi être utilisées avec d'excellentes performances diagnostiques, comme par exemple l'élastographie 2D SWE (Supersonic Imagine) [46].

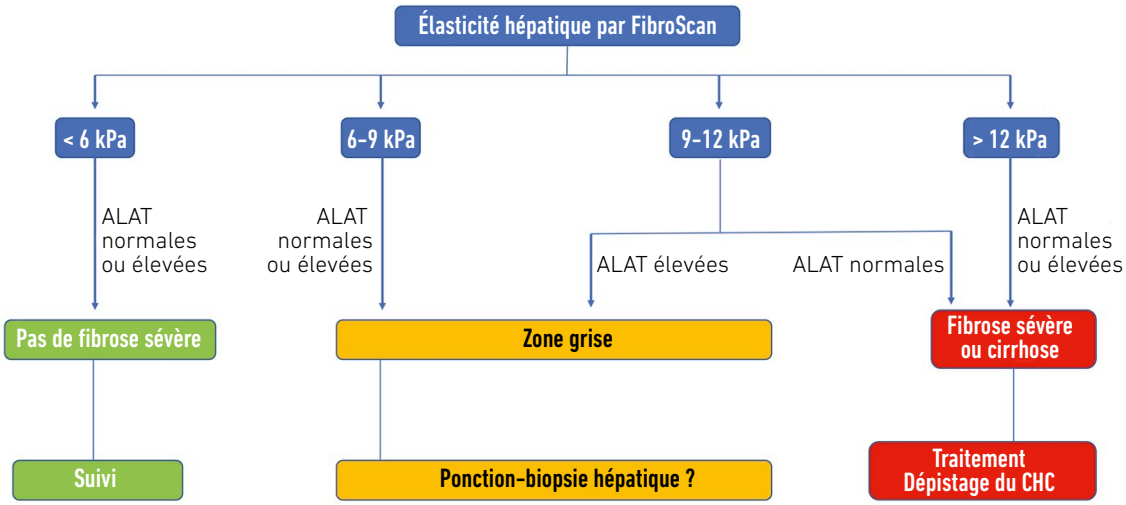
La stéatose pourrait être un facteur de risque de fibrose avancée et de cirrhose chez ces patients. Récemment, il a été montré qu'une valeur élevée de CAP (*controlled attenuation parameter*, paramètre mesuré par FibroScan® reflétant la stéatose) était associée à la fibrose sévère chez les patients avec ou sans traitement [47]. Pour chaque élévation de la valeur de CAP de 10 dB/m, le risque de fibrose augmenterait de 15 % chez les patients non traités et de 7 à 8 % chez les patients traités.

En ce qui concerne le diagnostic de la sévérité de la maladie hépatique, les principales recommandations de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) sont les suivantes [48] :

- les patients non traités doivent être suivis régulièrement ;
- les patients avec un ADN du VHB > 20 000 UI/mL (pour les patients avec AgHBe positif) ou > 2 000 UI/mL (pour les patients avec AgHBe négatif) et un taux d'ALAT

< 50 U/L pour les femmes et < 70 U/L pour les hommes, doivent bénéficier d'une évaluation de la sévérité de leur maladie hépatique, notamment s'ils ont plus de 40 ans ou ont été infectés à un jeune âge ;
- la mesure de l'élasticité hépatique ou les marqueurs sanguins (FIB-4 ou Fibrotest) sont des méthodes utiles pour évaluer la fibrose hépatique.

Figure 3 Interprétation de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® au cours de l'hépatite chronique virale B [42]



Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Deux examens sont largement utilisés depuis de nombreuses années pour le dépistage du CHC : l'échographie abdominale et le dosage de l'alpha-fœtoprotéine (AFP). L'échographie abdominale est l'examen clé de dépistage du CHC. Elle doit être effectuée tous les 6 mois. Elle pourrait permettre une diminution de la mortalité de 37 % [49]. L'échographie abdominale a une meilleure sensibilité, spécificité et performance diagnostique que le taux d'AFP. L'AASLD ne recommande le dosage de l'AFP ni seul ni combiné à l'échographie abdominale [48]. Par contre, dans les centres où l'échographie abdominale n'est pas disponible, l'AASLD recommande le dosage de l'AFP tous les 6 mois.

Manifestations cliniques extra-hépatiques de l'hépatite chronique virale B

Introduction

Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite B surviennent aussi bien en phase aiguë qu'en phase chronique de l'évolution. Les formes symptomatiques seraient plus fréquentes au cours de l'hépatite aiguë ou durant les mois qui suivent le début de l'infection. Cependant, les manifestations extra-hépatiques sont observées chez environ 16 % des patients souffrant d'hépatite chronique B [50]. Elles sont nombreuses, mais les mieux caractérisées et les plus sévères sont les vascularites de type périartérite noueuse et les glomérulonéphrites [51]. La survenue de ces manifestations ne

semble pas liée au génotype viral, mais leur nature peut varier selon les régions. Ainsi, la vascularite serait plus fréquente chez les adultes vivant en Europe, en région méditerranéenne et en Amérique du Nord, tandis que la glomérulonéphrite est plus fréquente chez les enfants vivant dans les zones endémiques d'Asie, d'Amérique et d'Afrique.
La physiopathologie des manifestations extra-hépatiques associées à l'infection chronique par le VHB n'est pas totalement élucidée. Des dépôts de complexes immuns, principalement constitués d'AgHBs ou d'AgHBe, ont été mis en évidence par immunofluorescence sur les lésions rénales. Ces complexes immuns seraient responsables d'une activation locale de la cascade du complément et de recrutement de cellules de l'inflammation. Le rôle des variations génotypiques dans la survenue des manifestations extra-hépatiques n'est pas clairement établi [50]. La suppression de la réplication virale s'accompagne souvent d'une résolution des manifestations extra-hépatiques.

La périartérite noueuse (PAN)

La PAN est une vascularite nécrosante affectant les vaisseaux de petit et moyen calibre aboutissant à une atteinte multisystémique touchant de nombreux organes. Le dépôt de complexes immuns circulants, principalement constitués d'AgHBe, sur la paroi des vaisseaux de multiples organes serait responsable de l'activation de la cascade inflammatoire. Dans les pays occidentaux, le VHB était incriminé dans 30 % des cas de PAN, mais l'amélioration de la sécurité transfusionnelle et la vaccination de masse contre l'hépatite B ont considérablement réduit l'incidence de la PAN associée à l'hépatite B, évaluée actuellement à moins de 8 % des cas de PAN [2,4].
La vascularite se manifeste précocement au cours de l'infection par le VHB, classiquement au cours des quatre à six premiers mois suivant la primo-infection [51]. Les manifestations cliniques sont similaires à celles de la PAN primitive, associant typiquement polyarthralgies, fièvre, éruption cutanée, douleurs abdominales, hypertension artérielle, maladie rénale, mononévrite multiplex et des anomalies du système nerveux central. Le diagnostic est basé sur la biopsie rénale pour confirmer l'atteinte glomérulaire, mais également sur la biopsie de nombreux organes qui permet de confirmer la PAN. L'imputabilité du VHB dans la survenue de la PAN est plus difficile à établir car la mise en évidence des antigènes viraux au niveau des tissus rénaux nécessite l'utilisation de techniques peu disponibles en pratique clinique. En outre, la présence d'antigènes viraux de type B au niveau des tissus rénaux ne suffit pas pour confirmer l'imputabilité du VHB mais permet de porter un diagnostic présomptif.
Le pronostic est caractérisé par une mortalité similaire à celle des PAN primitives mais un taux de rechute plus faible. La séroconversion HBe s'accompagne en règle d'une guérison de la vascularite. Peu de données sont disponibles sur le traitement de la PAN associée au VHB, mais le traitement conventionnel de la PAN primitive par des médicaments corticoïdes et immunosuppresseurs n'est pas indiqué dans la PAN associée au VHB du fait du risque de réactivation virale.
Un traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques ou interféron pégylé alpha est fortement recommandé en cas de maladie active. Le schéma thérapeutique associant une courte corticothérapie, des échanges plasmatiques permettant d'épurer les complexes immuns et des molécules antivirales apporte peu de

bénéfice et peut même être délétère. Cependant il peut être utilisé dans les formes particulièrement sévères [52,53].

Les manifestations rénales

Les manifestations rénales décrites au cours de l'hépatite chronique B sont nombreuses. Les mieux connues sont la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), forme la plus fréquente, la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) et la glomérulonéphrite (GN) à dépôts d'immunoglobuline A (IgA). La pathogénie des GN associées au VHB repose sur les dépôts de complexes immuns circulants, constitués principalement d'AgHBe et parfois d'AgHBs au niveau des tissus rénaux.

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

Le dépôt de complexes immuns AgHBe-Ac anti-HBe au niveau de l'épithélium de la membrane basale glomérulaire serait le principal mécanisme physiopathologique de la GEM associée au VHB. Celle-ci survient principalement chez les enfants vivant en zone d'endémie virale B. Elle se manifeste le plus souvent par un syndrome néphrotique avec une fonction rénale conservée. L'analyse de biopsies rénales en microscopie électronique et l'examen en immunofluorescence ont mis en évidence des dépôts d'immunoglobulines (principalement IgG, IgM) et des fractions du complément C3 au niveau de l'épithélium de la membrane basale glomérulaire, une fusion étendue du pied des podocytes et parfois des particules virales dans divers endroits du glomérule [51]. L'évolution est variable selon le terrain de survenue. Chez l'enfant, l'évolution est le plus souvent bénigne, marquée par la rémission du syndrome néphrotique qui survient de manière spontanée ou favorisée par une séroconversion HBe. La rémission spontanée est au contraire relativement rare chez l'adulte et la GEM évolue le plus souvent vers une maladie rénale chronique. Le traitement repose sur les molécules antivirales.

La glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

Le dépôt de complexes immuns constitués d'AgHBe et d'AgHBs est incriminé dans la pathogénie mais leur rôle reste incertain. La GNMP se manifeste par une hématurie, une protéinurie d'abondance variable, une baisse du débit de filtration glomérulaire et une hypertension artérielle. Les signes histologiques de la GNMP associée au VHB se caractérisent par un dépôt de complexes immuns constitués d'antigènes et d'anticorps dans le mésangium et l'espace sous-endothélial.

Les manifestations neurologiques

Des cas de polyradiculonévrites aiguës ont été exceptionnellement rapportés au cours de l'infection par le VHB, aussi bien en phase aiguë que chronique. Des complexes immuns contenant l'AgHBs ont été retrouvés dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien des patients de façon contemporaine à l'épisode neurologique, suggérant le rôle des dépôts de complexes immuns sur les structures nerveuses dans la pathogénie. Des cas de neuropathies sensitivo-motrices ont également été rapportés de manière isolée.

Les manifestations cutanées

Le lichen plan buccal, surtout dans sa forme érosive, est parfois associé à l'infection chronique par le VHB. La physiopathologie ferait intervenir des anticorps dirigés contre

les cellules basales de l'épiderme induits par le VHB. D'autres manifestations cutanées ont été décrites mais sont beaucoup plus rares : une kératolyse ponctuée, des vascularites leucocytoclasiques se manifestant le plus souvent par un purpura, des purpuras rhumatoïdes et des érythèmes noueux. Des cryoglobulinémies mixtes ont été décrites au cours de l'infection chronique par le VHB mais beaucoup plus rarement qu'au cours de l'infection par le VHC.

Autres manifestations

D'autres manifestations plus rares ont été décrites, qui peuvent être de nature systémique, neurologique, musculaire, rhumatologique, oculaire et cutanée (*tableau 4*).

Tableau 4 Principales manifestations cliniques extra-hépatiques associées à l'hépatite chronique virale B [52]

Manifestations systémiques Syndrome pseudo-grippal Maladie sérique Périartérite noueuse	**Manifestations cutanées** Acrodermatite papuleuse infantile Urticaire aigu Lichen plan buccal Kératolyse ponctuée Vascularite leucocytoclasique Purpura rhumatoïde
Manifestations rhumatologiques Polyarthralgies Polyarthrite	**Manifestations ophtalmologiques** Uvéite
Manifestations neurologiques Polyradiculonévrite Polyneuropathie	**Manifestations hématologiques** Lymphome non hodgkinien
Manifestations rénales Glomérulonéphrite extramembraneuse Glomérulonéphrite membrano-prolifération Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA	

Conclusion

Les manifestations cliniques extra-hépatiques associées à l'hépatite chronique B sont variées. Leur fréquence a considérablement diminué au cours des dernières années grâce aux programmes de vaccination efficaces contre le VHB, surtout dans les pays occidentaux. Elles peuvent revêtir un caractère de gravité élevé nécessitant un traitement antiviral. L'avènement des nouvelles molécules antivirales en a modifié le pronostic.

Liens d'intérêt

F. Fall a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

V. de Lédinghen a déclaré des collaborations avec les firmes Gilead, AbbVie, Echosens, Supersonic Imagine, Intercept Pharma, Pfizer, Indivior, MSD, Spimaco, Medac, Alfasigma, Diafir.

RÉFÉRENCES

[1] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014;384:2053-63.

[2] Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, *et al.* Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 2018;392:2313-2324.

[3] Kappus MR, Sterling RK. Extrahepatic manifestations of acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9: 123-126.

[4] Coppola N, Sagnelli C, Pisaturo M, *et al.* Clinical and virological characteristics associated with severe acute hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O991-7.

[5] Du WJ, Liu L, Sun C, *et al*. Prodromal fever indicates a high risk of liver failure in acute hepatitis B. *Int J Infect Dis* 2017;57:98-103.

[6] Xiong QF, Xiong T, Huang P, *et al.* Early predictors of acute hepatitis B progression to liver failure. *PLoS One* 2018;13:e0201049.

[7] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[8] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.

[9] Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, *et al.* A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106:1000-5.

[10] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, *et al.* Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.

[11] Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, *et al.* Natural history of chronic HBV infection in West Africa: A longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut* 2016;65:2007-16.

[12] Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, *et al*. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.

[13] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, *et al.* Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.

[14] Lee MH, Yang HI, Liu J, *et al.* Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: Risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546-54.

[15] Chan HL, Hui AY, Wong ML, *et al.* Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004;53:1494-8.

[16] Chen CJ, Yang HI, Su J, *et al*. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.

[17] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9.

[18] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, *et al*. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: Therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1610-4.

[19] Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, *et al.* Systematic review with meta-analysis: The proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase </= 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:349-58.

[20] Nguyen LH, Chao D, Lim JK, *et al.* Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1262-6.

[21] Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, *et al.* Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:635-46.

[22] Liu J, Yang HI, Lee MH, *et al*. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014;63:1648-57.

[23] Yip TC, Wong GL, Chan HL, *et al.* HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019;70:361-70.

[24] Yip TC, Chan HL, Wong VW, *et al*. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017;67:902-8.

[25] Liu F, Wang XW, Chen L, *et al.* Systematic review with meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1253-61.

[26] Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, *et al.* Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Viral Hepat* 2018;25:1026-37.

[27] Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, *et al.* Effects of diabetes and glycemic control on risk of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:765-73.

[28] Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239-51.

[29] Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319-26.

[30] Wandeler G, Mauron E, Atkinson A, *et al.* Swiss HIV Cohort Study, Athena Observational Cohort Study, EuroSIDA, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV/HBV-coinfected patients on tenofovir therapy: Relevance for screening strategies. *J Hepatol* 2019;71:274-80.

[31] Kim JH, Kim YD, Lee M, *et al.* Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol* 2018;69:1066-73.

[32] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956-67.

[33] Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, *et al.* Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015;64:1289-95.

[34] Abu-Amara M, Cerocchi O, Malhi G, *et al.* The applicability of hepatocellular carcinoma risk prediction scores in a North American patient population with chronic hepatitis B infection. *Gut* 2016;65:1347-58.

[35] Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, *et al*. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-6.

[36] WHO. Monitoring for HBV Treatment Response and Disease Progression. In: Guidelines on Hepatitis B and C Testing. WHO: Geneva, 2017. pp.74-6. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[37] Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: A systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:292-302.

[38] Suh B, Park S, Shin DW, *et al.* High liver fibrosis index FIB-4 is highly predictive of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *Hepatology* 2015;61:1261-8.

[39] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, *et al*. Fibrosis-4 index predicts cirrhosis risk and liver-related mortality in 2075 patients with chronic HBV infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:1480-9.

[40] Xu XY, Kong H, Song RX, *et al.* The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *PLoS One* 2014;9:e100182.

[41] Li Y, Huang YS, Wang ZZ, *et al*. Systematic review with meta-analysis: The diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:458-69.

[42] European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.

[43] Miailhes P, Pradat P, Chevallier M, *et al.* Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;18:61-9.

[44] Kim MN, Kim SU, Kim BK, *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:1851-9.

[45] Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, *et al.* The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66:1444-53.

[46] Zeng J, Zheng J, Huang Z, *et al.* Comparison of 2-D shear wave elastography and transient elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1563-70.

[47] Seto WK, Hui RWH, Mak LY, *et al.* Association between hepatic steatosis, measured by controlled attenuation parameter, and fibrosis burden in chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:575-83.

[48] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.

[49] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-22.

[50] Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, *et al*. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005;43: 764-70.

[51] Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int* 2018;38:23-32.

[52] Terrier B, Cacoub P. Virus de l'hepatite B, manifestations extrahépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *Rev Med Interne* 2011;32:622-7.

[53] Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2004;8:403-18.

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite B

Coordination : Stanislas Pol, Papa Saliou Mbaye

Traitement et suivi de l'infection par le VHB

Adrià Ramírez Mena, Gilles Wandeler

Objectifs du traitement antiviral

Le but principal du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est l'amélioration de la qualité de vie et de la survie des personnes infectées en empêchant la progression de la maladie vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cet objectif peut être atteint si la réplication du VHB est supprimée de manière durable. La cure fonctionnelle, définie par la perte de l'AgHBs, survient occasionnellement et permet de réduire davantage le risque de progression de la maladie hépatique.
La prévention de la réactivation et de la transmission du VHB, notamment de la mère à l'enfant, ainsi que la réduction des symptômes liés aux manifestations extra-hépatiques de l'infection, sont des objectifs supplémentaires du traitement antiviral.

Critères d'évaluation de la réponse au traitement

La réponse au traitement antiviral se mesure à l'aide de la quantification de la réplication ou charge virale (CV) du VHB (réponse virologique), de la présence dans le sang de l'AgHBe et de l'AgHBs (réponse sérologique), ainsi que des taux de transaminases (réponse biochimique) [1,2].
On distingue plusieurs situations sous traitement :

- **la suppression virologique** est définie par la réduction de la CV à un niveau indétectable par les techniques d'amplification modernes, en général avec une limite de détection de 10 UI/ml. La suppression durable de la CV est l'*objectif principal du traitement antiviral*, car elle est associée à une réduction du risque de développement de fibrose, de cirrhose et de CHC. Plus de 90 % des personnes traitées par les antiviraux modernes ont une CV indétectable en l'espace de 12 à 24 mois de traitement, selon le niveau de réplication virale lors de l'initiation du traitement ;
- **la perte de l'AgHBe**, chez les patients initialement positifs pour l'AgHBe, se caractérise par l'apparition d'anticorps anti-HBe (séroconversion anti-HBe). Cette étape traduit un contrôle immunitaire partiel de l'infection, en général suivie par une période d'infection sans activité inflammatoire (phase dite de « portage inactif » ou « infection chronique AgHBe négatif ») ;
- **la perte de l'AgHBs**, avec l'apparition ou non d'anticorps anti-HBs, appelée guérison fonctionnelle du VHB. C'est la réponse idéale car elle permet l'arrêt du traitement antiviral. Néanmoins, elle n'est obtenue que chez environ 1 % de patients par année et n'élimine pas totalement le risque de développement du CHC, même si celui-ci est diminué. Il est important de distinguer la guérison fonctionnelle de la guérison complète, qui n'est pas observée en raison de la persistance intra-hépatique de l'ADNccc ainsi que de l'ADN intégré dans les noyaux des hépatocytes, deux structures sur lesquelles les traitements antiviraux actuels n'ont pas d'activité ;

- **la normalisation des transaminases**, généralement définie par des valeurs se trouvant en dessous de 35 U/L pour les hommes et 25 U/L pour les femmes [3]. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant les limites de la norme. Tandis que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit des limites de 30 U/L pour les hommes et 19 U/L pour les femmes et l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 40 U/L [1], indépendamment du sexe, il est conseillé de se référer aux limites supérieures de la norme de chaque laboratoire. La réponse biochimique est en général atteinte par tous les patients avec une suppression durable de la charge virale VHB. Parfois, une élévation transitoire du niveau de transaminases peut traduire une réaction immunitaire liée à un contrôle partiel de l'infection. La persistance de transaminases anormales peut témoigner d'une autre pathologie hépatique sous-jacente, notamment d'une stéatose chez environ 20 % d'entre eux ;
- **la diminution du degré de fibrose**, définie comme l'amélioration de l'index d'activité histologique (IAH) de 2 points ou plus, ou l'amélioration du score de fibrose d'au moins un point dans l'échelle Métavir. Il a été démontré que la réponse histologique est un objectif réaliste du traitement antiviral par ténofovir (TDF), celui-ci permettant la régression de la fibrose chez la moitié des patients atteint d'une hépatite B chronique après 5 ans [4].

Indications au traitement antiviral

L'indication au traitement antiviral repose essentiellement sur la combinaison de trois critères : la CV plasmatique du VHB, les taux sériques d'alanine-aminotransférase (ALAT) et la sévérité de la maladie hépatique, mesurée en grade de fibrose. D'autres facteurs tels que l'âge, les antécédents familiaux de CHC et les manifestations extra-hépatiques peuvent également jouer un rôle. Le *tableau 1* résume les situations dans lesquelles l'initiation d'un traitement antiviral est indiquée.
En dehors des situations dans lesquelles un traitement antiviral est clairement indiqué, la plupart des recommandations prévoient une indication au traitement au cas par cas, dans les situations suivantes :

- lorsqu'un patient de plus de 30 ans est atteint d'une infection à VHB chronique à AgHBe positif, définie par un taux d'ALAT normal persistant et un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/ml,
- ou en présence d'antécédents familiaux de CHC ou de manifestations extra-hépatiques de l'infection à VHB.

L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique, notamment par la mesure de l'élasticité, est de plus en plus utilisée aux dépens de la biopsie hépatique. Cependant, l'élasticité hépatique peut être surestimée en présence d'une élévation des transaminases. De plus, un seul taux sérique normal d'ALAT chez un patient présentant une réplication virale active ne permet pas de prédire l'absence de lésions histologiques [5]. L'apport de la biopsie hépatique reste donc valable dans les situations suivantes [6,7] :

- présence d'une fibrose significative à l'examen de l'élasticité hépatique mais sans fibrose avancée ou cirrhose (6-9 kPa si transaminases normales ou 6-12 kPa si transaminases élevées), si cela influence l'indication au traitement ;
- infection chronique à AgHBe positif avec ALAT normaux ou < 2 fois la limite supérieure de la normale du test (LSN), particulièrement si le patient est âgé de plus de 40 ans ;
- exclusion d'autres causes de maladie hépatique si le taux d'ALAT est constamment élevé mais la CV du VHB < 2 000 UI/ml.

Tableau 1 Indications du traitement antiviral

Recommandations	Disponibilité de la CV et de l'AgHBe [selon EASL]	Non-disponibilité de la CV ou de l'AgHBe [selon OMS]
Doivent être traités	– Patients atteints d'une hépatite B chronique à l'AgHBe positif ou négatif. – Patients atteints de cirrhose* et CV du VHB détectable, quel que soit le taux d'ALAT. – Patients avec une CV du VHB > 2 000 UI/mL et un taux d'ALAT > à 2 fois la LSN, quelle que soit la gravité des lésions histologiques.	– Patients atteints d'une hépatite B chronique (l'AgHBs) et présentant des signes cliniques de cirrhose* compensée ou décomposée, quels que soient les taux d'ALAT. – Patients > 30 ans atteints d'une hépatite B chronique sans signes cliniques de cirrhose, avec des taux d'ALAT élevés de façon persistante**.
Peuvent être traités	– Patients atteints d'une infection VHB chronique à AgHBe positif, âgés de plus de 30 ans, quelle que soit la gravité des lésions histologiques hépatiques. – Patients atteints d'une infection VHB chronique à AgHBe positif ou négatif et antécédents familiaux de CHC, de cirrhose ou de manifestations extra-hépatiques.	– Patients atteints d'une hépatite B chronique avec des taux d'ALAT élevés de façon persistante**.

CV : Charge virale ; VHB : Virus de l'hépatite B ; AgHB : antigène « e » du VHB ; EASL : European Association for the Study o the Liver ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; ALAT : Alanine aminotransférase ; LSN : limite supérieure normale ; CHC : carcinome hépatocellulaire.
** APRI > 2 ou Fibroscan > 9 kPa si ALAT normales et > 12 kPa si ALAT élevées et < 5x la LSN ;*
*** trois déterminations des taux d'ALAT > LSN pendant les derniers 6-12 mois.*

L'indication du traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques (NUC) peut aussi être posée pour prévenir une réactivation du VHB chez une personne immunodéprimée, ou pour prévenir une transmission à l'enfant chez une femme enceinte. Ces deux indications font l'objet de chapitres spécifiques dans cet ouvrage.

Suivi des patients non traités

En raison des fluctuations fréquentes des paramètres permettant de poser l'indication au traitement antiviral, les patients qui ne sont pas considérés initialement comme candidats au traitement, tout comme ceux qui décident de le reporter, devraient faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique rapprochée. Les paramètres suivants doivent être évalués régulièrement : ALAT, CV du VHB, AgHBe, AgHBs, ainsi que la sévérité de la fibrose hépatique à l'aide d'un test non invasif.
Lors de la première année de suivi, une visite clinique et une mesure des transaminases sont recommandées tous les 3-6 mois, selon la situation. Ensuite, si la détermination de la CV du VHB et de l'AgHBe est disponible, les modalités de suivi sont les suivantes :
- *infection chronique VHB à AgHBe positif* : ALAT tous les 3-6 mois, CV du VHB tous les 6-12 mois et évaluation de la fibrose hépatique tous les 12 mois ;
- *infection chronique VHB à AgHBe négatif* : ALAT tous les 6-12 mois et CV du VHB, ainsi qu'évaluation de la fibrose hépatique au moins tous les 2 ans.

La fréquence du suivi biologique de ces patients peut être modulée par la mesure de l'AgHBs quantitatif : une valeur de l'AgHBsq < 1 000 UI/mL permettrait de réduire la fréquence des visites de suivi [8].

Stratégies de traitement de l'hépatite B chronique

Il existe actuellement deux types de stratégies thérapeutiques vis-à-vis de l'infection VHB :

- le traitement à durée définie par l'interféron pégylé alpha (pegIFN)
- le traitement au long cours par NUC. Ces derniers sont classés en deux catégories : les analogues nucléosidiques (lamivudine (LAM), telbivudine (TBV), emtricitabine (FTC), entécavir (ETV)) et les analogues nucléotidiques (adéfovir (ADF), ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et ténofovir alafénamide fumarate (TAF)). Seuls les NUC avec une barrière génétique de résistance élevée sont actuellement recommandés pour le traitement de première ligne du VHB, à savoir TDF, TAF et ETV [9].

Le choix de la stratégie thérapeutique dépend de nombreux facteurs, dont l'efficacité virologique, les effets secondaires, le mode d'administration et les considérations financières et logistiques sont parmi les plus importants.

Tableau 2 Résumé des caractéristiques principales des stratégies de traitement de l'hépatite B

	TDF	TAF	ETV	pegIFN
Voie d'administration	oral	oral	oral	sous-cutané
Durée de traitement	long terme[a]	long terme[a]	long terme[a]	48 semaines
Toxicité				
Effets indésirables systémiques	< 15 %	< 15 %	< 15 %	10-50 %
Toxicité rénale sévère	1-2 %	< 1 %	< 1 %	non
Toxicité osseuse	~ 25 %	1-10 %	non	non
Utilisation pendant la grossesse	oui	non**	non	non
Efficacité à 48 semaines de traitement				
Suppression virale*	76-93 %	64-94 %	~ 80 %	18-34 %
Séroconversion de l'AgHBe	10-40 %	10-40 %	10-40 %	~ 30 %
Séroconversion de l'AgHBs	1 %	~ 1 %	~ 1 %	8-11 %[c]
Coûts	+	+++	++	++++
Sélection de résistances	0 %	0 %	~ 1 %	non
Diminution du risque de CHC	oui	?	oui	oui

TDF : ténofovir disoproxil ; TAF : ténofovir alafénamide ; ETV : entécavir ; ND : données non disponibles ; CHC : carcinome hépatocellulaire.
[a] Jusqu'à la perte de l'AgHBs ; [b] Après 96 semaines de traitement ; [c] Après 5 ans de traitement.
** Variable selon le statut de l'AgHBe ; ** Données insuffisantes sur l'innocuité du TAF chez les femmes pendant la grossesse.*

Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (NUC)

Les NUC inhibent spécifiquement l'ADN polymérase nécessaire à la transcription inverse de la réplication du VHB. Tous les NUC sont administrés par voie orale ; leurs effets indésirables à court terme sont rares, et ils ne sont pas contre-indiqués chez les patients cirrhotiques. Les NUC à haute barrière génétique de résistance (TDF, TAF et ETV) sont actuellement les seuls recommandés pour le traitement au long cours de l'hépatite B. Le TAF, prodrogue du TDF, présente une plus grande stabilité plasmatique que le TDF et permet donc des taux intracellulaires importants à des doses systémiques réduites de TDF. Ces caractéristiques lui confèrent un profil d'effets secondaires amélioré, notamment en termes de toxicité rénale et osseuse [10,11]. La fonction rénale est un déterminant majeur du choix et du dosage de la molécule à utiliser, puisque le TDF est généralement contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est < 60 ml/min :

- ClCr 15-59 ml/min : ETV (avec adaptation du dosage à la fonction rénale) ou TAF (sans adaptation) peuvent être utilisés. Si ces deux molécules ne sont pas disponibles, le TDF peut être utilisé chez les patients avec un ClCr 30-59 ml/min à raison d'un comprimé tous les 2 jours ;
- ClCr < 15 ml/min : éviter le TAF chez les patients qui ne sont pas dialysés en raison du manque de données pharmacocinétiques dans cette population. L'ETV peut être utilisée après ajustement de la dose ;
- hémodialyse : ETV, TAF et TDF peuvent tous être administrés avec les ajustements appropriés.

La disponibilité du TAF et de l'ETV reste très limitée dans les pays à faibles et moyens revenus, principalement en raison de l'absence de formulations génériques à prix réduit.

Efficacité

Les NUC suppriment efficacement la réplication du VHB, permettant de réduire le risque de progression de la maladie hépatique. Par contre, la clairance sérologique de l'AgHBs (ou « guérison fonctionnelle »), qui entraîne une réduction encore plus importante du risque de complications hépatiques, ne survient que chez environ 1 % des patients par année de traitement. Le traitement au long terme est donc la règle.
De nombreuses études ont montré l'émergence fréquente de résistance aux NUC de première génération, malgré une bonne observance thérapeutique. Ainsi, 20 % des personnes traitées par monothérapie de LAM présentaient un échec virologique avec présence de mutations de résistance après 1 an de traitement, alors que cette proportion s'élevait à 70 % après 5 ans d'administration [12]. Ces résultats ont mené à l'adoption unanime de recommandations favorisant l'utilisation de molécules de nouvelle génération (TDF, ETV), rarement associées au développement de résistance [13]. En effet, seules environ 1 % des personnes traitées par ETV développent une résistance à 5 ans, tandis qu'aucune mutation caractéristique de la résistance au TDF n'a été identifiée à ce jour. Après un échec virologique sous LAM, il est généralement préférable d'initier un traitement par TDF [14], dans la mesure où l'ETV en monothérapie est associé à une résistance chez 51 % des patients après 5 ans de traitement.
Les déterminants de la réponse au traitement par TDF ou ETV dépendent en partie du statut de l'AgHBe du patient. Chez les patients avec un AgHBe positif, la probabilité d'une réponse virologique aux NUC est indépendante des taux d'ALAT et du génotype

du VHB. Deux larges études [15,16]. ont montré que 93 % des patients AgHBe négatif présentaient une réponse virologique après 2 ans de traitement par TDF, alors que la réponse était de 76 % chez les patients à l'AgHBe positif. Par contre, la réponse virologique à 240 semaines était similaire (97-99 %) dans les deux groupes. Les données existantes à 96 semaines pour le TAF ont montré les mêmes tendances que pour le TDF.

Chez les patients initiant un traitement avec des NUC en monothérapie, la guérison fonctionnelle ne survient que dans 1 à 3 % des cas après 48 semaines de traitement. Par contre, les taux de perte de l'AgHBs semblent plus élevés au sein de cohortes de patients co-infectés VIH-VHB débutant un traitement à base de TDF. Une étude récente avec près de 300 patients co-infectés en Zambie a mis en évidence un taux de clairance de l'AgHBs d'environ 10 % en 2 ans, avec un taux plus élevé chez les personnes avec une forte immunosuppression à l'initiation du traitement antirétroviral [17]. Finalement, une régression du degré de fibrose a été mise en évidence chez la majorité des personnes traitées par TDF dans un essai thérapeutique européen, et des résultats similaires ont été montrés dans des études observationnelles de patients co-infectés en Afrique subsaharienne [4,18].

Une réponse virologique partielle après une année de traitement par un NUC à haute barrière génétique doit toujours faire l'objet d'une évaluation approfondie de l'observance thérapeutique. Chez les patients présentant un AgHBe positif et une CV du VHB élevée à l'initiation du traitement, le temps pour atteindre une CV indétectable est souvent plus long, parfois supérieur à 2 ans. La stagnation de la CV ou sa non-suppression après plus de 2 ans de traitement doivent faire suspecter une problème d'observance thérapeutique, de malabsorption ou de résistance au traitement. Une analyse génotypique de la polymérase du VHB peut alors révéler une résistance à l'ETV, s'il s'agit du traitement en cours. Dans cette situation, l'ETV doit être remplacé par le TDF ou le TAF. Une étude coréenne a récemment décrit l'apparition d'une quadruple mutation conférant une résistance au TDF chez deux patients ayant développé un échec virologique sous ce traitement [19]. Même si ce résultat demande confirmation, il montre l'importance d'un suivi régulier des patients traités par NUC avec une haute barrière génétique de résistance.

Toxicité

Une surveillance clinique et biologique (ALAT, fonction rénale) régulière est recommandée pour tous les patients traités par NUC. Ceux-ci sont excrétés par les voies urinaires et ont été associés à un risque faible mais non négligeable de néphrotoxicité, avec une incidence plus élevée pour le TDF [20]. Des taux plasmatiques élevés de ténofovir peuvent mener à son accumulation dans les cellules tubulaires rénales et, par conséquent, à une toxicité mitochondriale de ces cellules. Ceci entraîne une diminution de la réabsorption de phosphate, de glucose ainsi que de petites molécules telles que les acides aminés et l'acide urique dans les cellules tubulaires. Le syndrome de Fanconi lié au TDF est un événement indésirable grave [20] qui résulte d'une toxicité tubulaire rénale proximale, plus fréquente chez les patients co-infectés VIH-VHB. Dans ces cas, l'arrêt du TDF permet souvent une guérison complète. Une surveillance régulière des taux de créatinine (eGFR) et de phosphate sérique est recommandée chez tous les patients traités par TDF. La mesure de ces paramètres doit se faire tous les 3 mois la première année, et tous les 6 mois par la suite.

La toxicité osseuse due au TDF est une autre préoccupation majeure lors du traitement au long terme. Même si le TDF ne semble pas causer de toxicité osseuse directe, son effet sur les tubules rénaux proximaux mène à une phosphaturie, qui peut être responsable d'une perte osseuse.
Ainsi, l'ETV ou le TAF seront préférés au TDF dans les situations suivantes :
- âge > 60 ans ;
- maladie osseuse (ostéoporose, antécédents de factures de fragilité ou utilisation de traitements qui diminuent la densité minérale osseuse) ;
- dysfonction rénale (ClCr < 60 ml/min, albuminurie > 30 mg, phosphate plasmatique < 2,5 mg/dL ou hémodialyse).

Suivi et arrêt du traitement

Pendant le traitement, des tests de la fonction hépatique et rénale, ainsi que la mesure de la CV du VHB sont recommandés tous les 3-4 mois pendant la première année et tous les 6-12 mois par la suite. L'AgHBs doit être testé tous les 12 mois si la CV du VHB demeure indétectable. En cas de négativisation de l'AgHBs, il faut mesurer les anticorps anti-HBs (AcHBs).
Bien qu'il n'existe aucun essai randomisé ayant évalué l'effet du TDF sur l'incidence du CHC, plusieurs études observationnelles ont suggéré que le traitement par NUC réduisait le risque de développer un CHC [22]. La séroconversion de l'AgHBe induite par le traitement antiviral améliore significativement le pronostic de ces patients et la guérison fonctionnelle induite par le TDF ou l'ETV réduit davantage le risque de CHC [23]. Par conséquent, un dépistage semestriel du CHC par échographie est indiqué chez tous les patients sous NUC, en présence d'une cirrhose ou d'autres facteurs de risque.
La durée optimale du traitement par NUC n'est pas bien établie et, au vu de la faible incidence de la guérison fonctionnelle pendant le traitement, la thérapie au long terme est la règle. Malgré son excellent profil de toxicité, les coûts d'un traitement indéfini et le manque de données concernant sa sécurité pendant la grossesse et lors d'un traitement au long cours ont conduit à considérer l'interruption contrôlée du traitement, qui a fait l'objet de plusieurs études récentes. En général, l'arrêt du traitement avec des NUC a été associé à un taux élevé de rechute virologique chez les patients ayant obtenu une séroconversion de l'AgHBe et, rarement, à des poussées hépatiques graves et des décès. Plus de détails sur l'interruption du traitement par NUC sont présentés au chapitre « *Traitement de l'infection virale B : questions en suspens* ».

PegIFN

L'interféron pégylé a des effets antiviraux directs (inhibition de la synthèse de l'ADN viral et activation d'enzymes antiviraux) et indirects (activation de l'immunité à médiation cellulaire, favorisant ainsi la clairance des hépatocytes infectés par le VHB). Il peut aussi induire une dégradation de l'ADN *covalently closed circular* (ADNccc), ce qui pourrait expliquer en partie pourquoi le traitement par pegIFN entraîne un taux plus élevé de perte d'AgHBe et d'AgHBs et une réponse plus durable que le traitement par NUC.
Les principaux avantages de pegIFN par rapport aux autres options antivirales sont sa durée de traitement limitée (en général 48 semaines) et l'absence de sélection de mutations de résistance, ainsi que la possibilité d'une réponse antivirale durable et d'une séroconversion de l'AgHBs dans certains cas. Ses principaux inconvénients sont liés aux effets secondaires systémiques fréquents, aux difficultés d'accès et d'administration (injection sous-cutanée hebdomadaire), à son coût élevé et à son indisponibilité

dans certaines régions. De nombreuses contre-indications au traitement par pegIFN existent, notamment chez les patients présentant une cirrhose décompensée, des antécédents de tendance suicidaire ou de maladie psychiatrique active, certaines maladies auto-immunes ou une affection systémique grave concomitante (maladies cardio-pulmonaires, hématologiques). De plus, ce traitement ne peut pas être utilisé chez la femme enceinte.

Efficacité

Compte tenu des nombreuses contre-indications et de la grande variabilité du succès thérapeutique, les candidats au traitement par pegIFN doivent être soigneusement sélectionnés. De manière générale, les jeunes patients immunocompétents, naïfs de traitement, avec une infection VHB réplicative (ADN du VHB supérieure à 20000 UI/mL si AgHBe positif, ou ADN supérieur à 2000 UI/mL si AgHBe négatif) et présentant des valeurs de transaminases élevées ont les meilleures chances de répondre au traitement. Les patients infectés par un génotype A ou B, atteints d'une maladie hépatique compensée (en absence de signes d'hypertension portale), ne souhaitant pas être traités de façon prolongée pourraient aussi bénéficier du traitement par pegIFN. Les taux de réponse thérapeutiques peuvent être résumés comme suit, selon le statut AgHBe :

- AgHBe positif : l'utilisation du pegIFN est associée à une séroconversion de l'AgHBe de 29 à 32 % à 12 mois, proportion comparativement supérieure à celle obtenue lors du traitement par NUC. La séroconversion AgHBe perdure après l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. La probabilité d'une telle réponse est plus élevée chez les patients avec une infection à génotype A comparé aux autres génotypes. Les taux de perte de l'AgHBs après 12 mois de traitement sont de 3-7 %, pouvant augmenter jusqu'à 30 % chez les patients ayant atteint une perte de l'AgHBe en présence d'une réponse virologique soutenue à 3 ans ;
- AgHBe négatif : l'utilisation du pegIFN pendant 12 mois est associée à une réponse biochimique chez environ 60 % des patients et à une perte de l'AgHBs chez 4 % des patients. La réponse virologique et biochimique perdure chez 30 % des patients environ 3 ans après le traitement. Une grande étude européenne a montré une amélioration du taux de réponse virologique et sérologique dans ce groupe de patients si la durée du traitement était doublée (96 au lieu de 48 semaines) [24].

Toxicité

Les effets indésirables associés au traitement par les IFN peuvent être graves et nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les principaux effets secondaires du pegIFN comprennent un syndrome pseudo-grippal, qui survient chez environ 80 % des patients, ainsi qu'une fatigue chronique (24-67 %), des céphalées (27-54 %), une anorexie (14-24 %), des nausées (5-25 %), des diarrhées (11-31 %), la perte de cheveux (18-28 %), des arthralgies (22-28 %), des insomnies (19-30 %) et la dépression (18-20 %) [25]. Les perturbations des résultats biologiques sont également fréquentes et comprennent surtout l'anémie (2-14 %), la neutropénie (21-40 %), la lymphopénie sévère (5-14 %), la thrombopénie (4-8 %), les poussées hépatiques (3-8 %), ainsi que l'induction d'auto-anticorps qui peuvent entraîner des anomalies thyroïdiennes chez 30 % des patients.

Suivi et arrêt de traitement

Les patients recevant un traitement de pegIFN doivent faire l'objet d'une évaluation de la toxicité ainsi que de la réponse virologique, sérologique et biochimique, tant pendant le traitement qu'après la fin de celui-ci. Les taux sériques d'ALAT ainsi que la formule sanguine doivent faire l'objet d'une surveillance mensuelle, alors que la fonction thyroïdienne doit être surveillée tous les 3 mois. Les taux d'ADN du VHB et l'AgHBs (tous les patients), ainsi que l'AgHBe et les AcHBe (patients avec AgHBe positif) doivent être contrôlés à 3, 6 et 12 mois pendant le traitement, puis à 6 et 12 mois après la fin de celui-ci. Une baisse du taux d'AgHBs d'au moins 2 log après 3 mois de traitement est associée à une réponse favorable, avec cependant des différences selon le génotype du VHB [26]. Afin de minimiser le risque de toxicité et les coûts inutiles, il est donc conseillé d'interrompre le traitement par pegIFN si la baisse attendue du taux d'AgHBs ou de la charge virale du VHB (> 2 log) n'est pas atteinte. Les patients qui ne répondent pas au pegIFN peuvent toutefois être traités avec des NUC.

Combinaisons de traitements

L'hypothèse principale ayant motivé l'évaluation de thérapies combinées était l'éventualité d'un taux de suppression virale et de séroconversion AgHBs élevé en évitant l'émergence de résistance. La plupart de ces études se sont concentrées sur l'association LAM + pegIFN [27,28], et ont démontré une réduction de l'incidence de la résistance à la LAM. Par contre, en dépit d'un taux de réponse initial plus élevé dans le groupe de thérapie combinée par rapport à pegIFN seul, aucun effet sur la réponse virologique au long terme n'a pu être démontré. Les mêmes observations ont pu être faites lorsque l'ETV était combiné au pegIFN. Plusieurs études récentes ont évalué l'intérêt d'un traitement additionnel de pegIFN chez les patients sous contrôle virologique par NUC : malgré une baisse des taux d'AgHBs plus importante chez les patients recevant le traitement combiné, l'incidence de la perte de l'AgHBs restait en général faible. Peu d'études ont évalué l'association de deux NUC chez les personnes naïves de traitement. Un seul essai a comparé l'association du TDF + ETV à l'ETV seul et a démontré une réponse virologique semblable dans les deux groupes. Aucune étude n'a pu démontrer un avantage du traitement combiné sur la perte de l'AgHBe ou de l'AgHBs.
En résumé, malgré le taux de suppression de la réplication virale légèrement plus important avec un traitement combiné, l'utilisation de ces stratégies thérapeutiques ne se traduit pas par une amélioration de la réponse au long terme ni par une amélioration clinique significative. Par conséquent, l'utilisation d'un traitement combiné n'est actuellement pas recommandée chez les patients naïfs de traitement.

Traitement des groupes particuliers de patients infectés par le VHB

Co-infection VIH-VHB

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, il est recommandé d'utiliser une thérapie antirétrovirale incluant le TDF ou le TAF, actifs sur VIH et VHB avec un risque limité de résistance [29,30]. Ce régime antirétroviral entraîne une diminution de la progression de la fibrose hépatique, ainsi qu'une réduction de l'incidence de CHC. La LAM, ne doit pas

être utilisée en monothérapie compte tenu de la sélection de mutations de résistance, de l'ordre de 70 % après 5 ans de traitement. Il existe peu de données sur l'utilisation du TAF chez les patients co-infectés mais elle semble apporter les mêmes avantages concernant les fonctions rénales et osseuses par rapport au TDF que chez les personnes infectées uniquement par le VIH ou le VHB.
Une fois le traitement du VHB débuté, il devra être maintenu à vie, car son interruption peut causer un *flare* du VHB, c'est-à-dire une reprise de son activité inflammatoire, avec un risque de décompensation hépatique. Il est donc impératif de maintenir le TDF ou TAF dans le régime antirétroviral lors d'un éventuel changement de celui-ci, même en cas d'échec thérapeutique VIH avec présence de mutations de résistance VIH au ténofovir (par exemple K65R). En cas d'allègement du traitement antirétroviral, il est important de toujours vérifier le statut VHB d'un patient VIH+. La surveillance des paramètres liés à l'hépatite chez le patient co-infecté est semblable à celle du patient infecté uniquement par le VHB, avec mesure des transaminases et de la fonction rénale tous les 3-6 mois et mesure annuelle de la charge virale VHB et de la fibrose hépatique. Si la mesure de la séroconversion HBe n'est pas indispensable chez ces patients, il est important de mesurer la présence de l'AgHBs annuellement, afin d'objectiver la perte de l'AgHBs éventuelle.

Co-infection VHB-VHD

Les aspects concernant l'épidémiologie, les manifestations cliniques et la prise en charge des patients infectés par le VHD sont décrits en détail dans des chapitres dédiés de cet ouvrage. Les personnes co-infectées VHB-VHD ont un risque élevé de développer des complications hépatiques telles que la cirrhose et le CHC [31].
Le traitement de l'infection chronique par le VHD repose sur le pegIFN et doit être considéré en présence de réplication virale VHD et de signes d'activité de l'infection, notamment l'élévation des transaminases et la présence d'une fibrose hépatique. Les recommandations actuelles proposent une durée de traitement de 48 semaines, avec une éventuelle prolongation de celui-ci, selon la réponse préalable. La probabilité de succès thérapeutique demeure toutefois faible, avec un taux de suppression durable d'environ 25 % six mois après l'arrêt du traitement.

Co-infection VHB-VHC

La co-infection par le VHB et le VHC est associée à une accélération du développement de la maladie hépatique. L'infection aiguë à VHB chez un patient atteint d'une infection chronique à VHC, de même que l'infection aiguë à VHC chez un patient atteint d'une hépatite B chronique, est associée à un risque accru d'hépatite sévère et fulminante.
Les taux de réponse virale soutenue (RVS) du traitement du VHC avec les nouveaux antiviraux à action directe (AAD) sont comparables à ceux des personnes non infectées par le VHB. Plusieurs études ont montré un risque de réactivation du VHB chez les personnes anti-HBc positives lors d'un traitement du VHC par AAD. Il est donc nécessaire de surveiller périodiquement la CV du VHB chez ces patients, et un traitement concomitant du VHB chez les personnes AgHBs positives doit être considéré.

Grossesse

Il existe principalement deux situations dans lesquelles un traitement antiviral est indiqué durant la grossesse : le traitement pour la santé de la mère et la prévention de la transmission verticale du VHB. Les indications au traitement antiviral chez la femme enceinte sont en général les mêmes qu'en dehors de la grossesse. La mise sous traitement doit être discutée avec la patiente, en considérant les avantages et désavantages de celui-ci. Le traitement antiviral est également conseillé en présence d'une CV élevée (généralement si > 200 000 UI/mL) afin de prévenir la transmission verticale, même s'il n'existe pas d'indication formelle au traitement pour la santé de la mère. La transmission verticale est responsable de la moitié des infections chroniques VHB dans le monde. La prévention de cette transmission repose sur la vaccination des nouveau-nés dès la naissance, ainsi que sur le traitement des femmes enceintes avec une forte réplication du VHB.
Lorsqu'un traitement antiviral est débuté ou poursuivi durant la grossesse, le TDF est préféré aux autres traitements antiviraux, compte tenu de son profil de toxicité favorable et de son efficacité virologique. Concernant l'allaitement maternel, le TDF est peu excrété dans le lait maternel et son absorption par le tractus gastro-intestinal du nourrisson est presque négligeable. Des études portant sur des mères infectées par le VIH qui allaitent ont montré que le TDF n'affecte pas significativement la croissance du nourrisson. Même si le TAF présente une toxicité osseuse et rénale moindre que le TDF, il n'est pas recommandé pendant la grossesse en raison du manque de données disponibles à ce jour. Le traitement par pegIFN est contre-indiqué pendant la grossesse.

Enfants

Au moment du diagnostic, environ 80 % des enfants atteints d'une infection VHB chronique se trouvent en phase dite d'immunotolérance. Ils sont en général asymptomatiques et évoluent rarement vers une forme active de l'infection avec des conséquences hépatiques. Ainsi, l'extrapolation des lignes de conduites pour les adultes à la population pédiatrique n'est pas évidente, et l'indication au traitement doit être posée de manière conservative, en considérant les comorbidités potentielles.

- Les enfants avec un AgHBe positif, des valeurs d'ALAT supérieures à deux fois la norme et une CV supérieure à 20 000 UI/mL doivent être considérés pour un traitement antiviral, tout comme ceux avec une maladie hépatique avancée.
- Les enfants avec des taux d'ALAT plus élevés (plus de 10 fois la LSN) et un taux d'ADN du VHB faible peuvent être en cours de séroconversion spontanée et doivent être observés pendant plusieurs mois avant le début du traitement.

Le pegIFN, l'ETV ou le TDF constituent les traitements de première ligne pour ces patients car leur efficacité et tolérabilité ont été étudiées au sein de populations d'enfants et adolescents.

Patients sous traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie

Les personnes infectées par le VHB (AcHBc positif) sont à risque de réactivation du VHB s'ils reçoivent un traitement immunosuppresseur, soit indirectement par la suppression du contrôle immunitaire de l'hôte, soit directement par la stimulation de l'expression d'éléments du génome VHB sensibles aux glucocorticoïdes. Les inhibiteurs de TNF-alpha peuvent favoriser la transcription et donc la réplication du VHB.

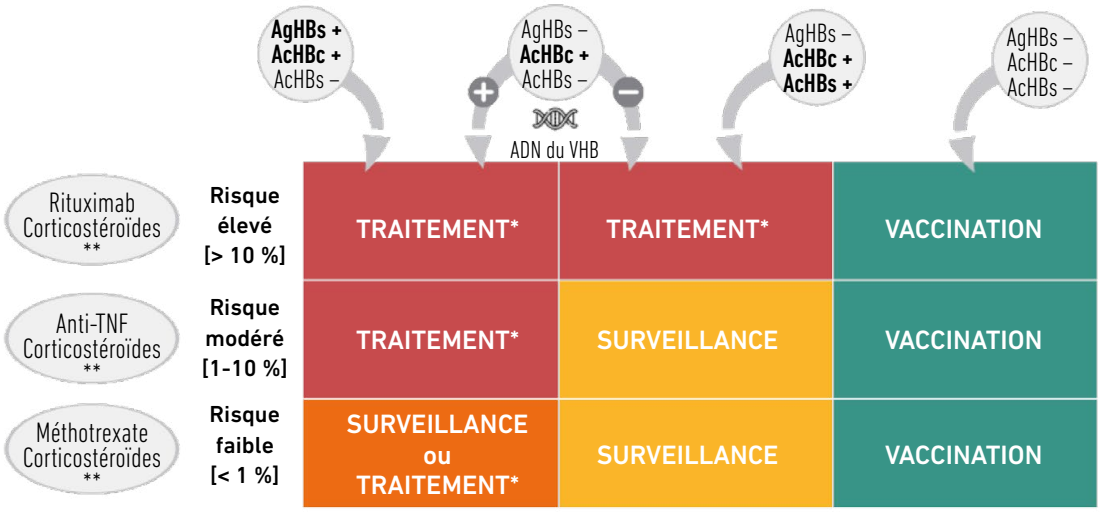
La réactivation du VHB peut consister en une exacerbation d'une hépatite B chronique (augmentation marquée de la CV) ou une réactivation d'une infection VHB résolue (AgHBs redevient positif ou la CV est à nouveau élevée). Le risque de réactivation est classé comme élevé (> 10 %), modéré (1-10 %) ou faible (< 1 %). Une récente méta-analyse de 55 études ayant évalué l'incidence de réactivation du VHB chez des personnes avec anti-HBc mais AgHBs et CV négatives, a montré un taux de réactivation de 12 % chez les personnes recevant un traitement à base de rituximab et de 11 % chez ceux traités pour une leucémie [32].

Tous les patients qui débutent une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur doivent impérativement bénéficier d'un dépistage du VHB (AgHBs, anti-HBs et anti-HBc) au préalable et, en cas de présence d'anti-HBc, être évalués pour une éventuelle mise sous traitement antiviral. Les deux approches principales pour la prévention des complications liées à la réactivation sont le traitement prophylactique et une surveillance rapprochée avec initiation du traitement en cas de signes de réactivation (*figure 1*) :

- AgHBs positif : risque élevé de réactivation du VHB et de complications ; traitement avec un NUC à barrière génétique de résistance élevée (ETV, TDF ou TAF), si possible avant le début du traitement immunosuppresseur. Le traitement par NUC doit être poursuivi au moins 12 mois (18 mois pour le rituximab) après l'arrêt de l'immunosuppression, et un suivi des transaminases et de la CV tous les 3-6 mois est recommandé durant l'année suivant l'arrêt du NUC ;
- AgHBs négatif et anti-HBc positif : le traitement prophylactique est indiqué en présence d'un risque élevé de réactivation, principalement lors d'un traitement avec des agents diminuant le nombre de lymphocytes B, tels que les anticorps monoclonaux anti-CD20 (par exemple le rituximab). En général, un NUC à barrière génétique de résistance élevée est préféré dans ces situations. En présence d'un risque modéré ou faible, le suivi clinique et biologique (AgHBs, ALAT, ADN du VHB) tous les 1-3 mois, avec initiation d'un traitement antiviral lors de réactivation (traitement préemptif), semble être l'approche à recommander. En cas de risque modéré, les données concernant la réactivation restent très limitées et ne permettent donc pas de formuler des recommandations fortes. Le traitement de la réactivation devrait être effectué à l'aide de ETV, TDF ou TAF.

Bien que le TDF ou ETV aient une efficacité supérieure à la LAM chez les personnes avec un AgHBs positif, l'utilisation de cette dernière comme traitement préventif est acceptable chez les personnes anti-HBc positives mais AgHBs négatives. Néanmoins, des cas de réactivation avec émergence de résistance ont été observés chez les patients sous prophylaxie par LAM. De manière générale, la LAM devrait être utilisée si l'accès au TDF ou à l'ETV est limité, notamment dans des contextes à ressources limitées.

Figure 1 Prise en charge des patients sous traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie



** Le traitement pouvant être prophylactique ou à long terme selon l'évolution pendant le suivi.*
*** Liste incomplète de traitements.*
Adapté et reproduit avec la permission du Prof. B. Müllhaupt.

Hépatite aiguë

L'indication au traitement antiviral lors d'une infection VHB aiguë est rare. Dans la grande majorité des cas d'infection chez les adultes immunocompétents, la réaction immunitaire de l'hôte permet la résolution spontanée de l'infection avec une normalisation des transaminases et une perte de l'AgHBs. La probabilité de développer une insuffisance hépatique à la suite d'une exposition aiguë au VHB est inférieure à 1 %. Cette situation nécessite en général le transfert du patient dans une unité de soins intensifs, avec la possibilité d'effectuer une éventuelle transplantation hépatique.
Le traitement par NUC lors d'une infection VHB aiguë doit être considéré lors d'une évolution sévère de l'infection, en présence d'une insuffisance hépatique (INR > 1,5) ou d'une durée prolongée des signes d'insuffisance hépatique aiguë (en général plus de 4 semaines). Dans ces cas, d'après des études de cohortes en l'absence d'essais cliniques randomisés, le traitement semble être le plus efficace lorsqu'il est débuté tôt, avant l'installation d'une insuffisance hépatique avancée. Les molécules utilisées pour le traitement d'une infection VHB aiguë sont l'ETV ou le TDF. Même si le traitement par TAF semble être une option valable, il n'existe actuellement pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation de TAF dans les cas d'hépatite B aiguë sévère. La durée du traitement n'est pas définie ; cependant, il est proposé de l'arrêter après confirmation de la résolution de l'infection (perte de l'AgHBs au moins 2 mois après la présentation aiguë).

Transplantation hépatique

Chez les patients atteints de cirrhose avancée, de CHC ou d'hépatite fulminante associée au VHB, la transplantation hépatique (TH) est souvent la seule stratégie permettant d'améliorer le pronostic vital. Le taux élevé de réinfection par VHB après une TH est probablement dû à la réplication du virus résultant de l'immunosuppression et des effets stimulants directs de la corticothérapie sur la région du génome du VHB sensible aux

glucocorticoïdes. Les réservoirs extra-hépatiques du VHB, comme les cellules mononucléées du sang périphérique et la rate, peuvent contribuer à la réinfection.
Les stratégies thérapeutiques visant à prévenir la réinfection par le VHB post-TH sont axées sur la prophylaxie péri- et post-transplantation. Une virémie détectable et/ou un résultat positif de l'AgHBe au moment de la TH sont des prédicteurs de récidive de la maladie. L'utilisation de la prophylaxie antivirale par immunoglobulines anti-VHB (IgHB) et/ou l'utilisation de NUC a permis d'améliorer le pronostic des patients transplantés hépatiques au cours des deux dernières décennies. Le traitement antiviral doit être initié le plus tôt possible chez les patients atteints de cirrhose décompensée en présence d'ADN du VHB détectable. Les NUC (ETV, TDF ou TAF) sont recommandés chez tous les patients atteints d'insuffisance hépatique en attente d'une TH. La substitution tardive des IgHB (plus de 12 mois après la TH) par l'ETV ou le TDF en monothérapie est raisonnable, selon les circonstances. Enfin, les personnes AgHBs négatives recevant un greffon d'une personne anti-HBc positive sont à risque de réactivation du VHB et sont en général mises sous prophylaxie avec LAM.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[2] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO, 2017. 204 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[3] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.

[4] Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-75.

[5] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, *et al.* Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-84.

[6] European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.

[7] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, *et al.* Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196-202.

[8] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, *et al.* The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398-411.

[9] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.

[10] Buti M, Gane E, Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*2016;1:196-206.

[11] Chan HL, Fung S, Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-95.

[12] Lok AS, Lai CL, Leung N, *et al*. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-22.

[13] Liu Y, Corsa AC, Buti M, *et al.* No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017;24:68-74.

[14] Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:266-72.

[15] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, *et al.* Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-43.

[16] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-55.

[17] Chihota BV, Wandeler G, Chilengi R, *et al.* High rates of hepatitis B virus (HBV) functional cure among human immunodeficiency virus-HBV coinfected patients on antiretroviral therapy in Zambia. *J Infect Dis* 2019 Oct 15. pii: jiz450.

[18] Vinikoor MJ, Sinkala E, Chilengi R, *et al.* Impact of antiretroviral therapy on liver fibrosis among human immunodeficiency virus-infected adults with and without HBV coinfection in Zambia. *Clin Infect Dis* 2017;64:1343-9.

[19] Park ES, Lee AR, Kim DH, *et al.* Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2019;70:1093-102.

[20] Gara N, Zhao X, Collins MT, *et al*. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1317-25.

[21] Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: Review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22:99-103.

[22] Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, *et al.* Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62:363-70.

[23] Kim GA, Lim YS, Han S, *et al.* High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. *Gut* 2018;67:945-52.

[24] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, *et al.* Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013 62:290-8.

[25] Konerman MA, Lok AS. Interferon treatment for hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2016;20:645-65.

[26] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, *et al.* Prediction of sustained response to peginterferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251-7.

[27] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, *et al.* Peginterferon alpha-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.

[28] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, *et al.* Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-17.

[29] Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, *et al.* Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62:533-40.

[30] Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med* 2003;348:177-8.

[31] Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, *et al.* Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. *Hepatology* 2017;65:414-25.

[32] Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F, *et al.* Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: A systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018;31:480-90.

Hépatite chronique B : situation thérapeutique dans les pays du Sud

Fatou Fall, Papa Saliou Mbaye

Introduction

Le nombre de personnes infectées de manière chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est évalué à 278 millions dans le monde, et la maladie a été responsable de 887 000 décès en 2015 [1]. La majorité des sujets infectés vivent dans la région Pacifique ouest (115 millions) et en Afrique (60 millions), où 68 % des décès liés au VHB sont enregistrés [2].

Pourtant, en Afrique, seuls 1 % des sujets infectés par le VHB sont dépistés et, parmi eux, très peu bénéficient d'un traitement antiviral [2]. Face à cette situation, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a élaboré une stratégie mondiale de lutte contre les hépatites virales en 2016, dont le principal objectif est l'élimination des hépatites virales comme problème de santé publique en 2030 [3]. Pour atteindre cet objectif en 2030, il faudrait, selon l'OMS, réduire le nombre de nouvelles infections de 90 % et le nombre de décès dus aux hépatites virales de 65 %.

Les principales interventions ciblées sont : 1/ la vaccination des nourrissons ; 2/ le dépistage et 3/ le traitement des sujets à risque. En 2016, 11 (23 %) pays africains avaient introduit la dose de naissance dans leur programme de vaccination, mais seuls 9 d'entre eux l'avaient adoptée de manière universelle. Parmi ces pays, il existe une grande disparité dans les taux de couverture vaccinale à la naissance, qui varie de 19 % en Angola à 99 % en Algérie et au Botswana. Seuls 5 pays ont atteint une couverture de 80 % et plus [4].

Diagnostic et éligibilité au traitement antiviral

Le diagnostic et le traitement de l'hépatite chronique B en population générale font partie des interventions à fort impact recommandées par l'OMS dans les pays d'endémicité intermédiaire à forte pour atteindre les objectifs d'élimination de l'hépatite B en 2030. En effet, bien que la vaccination des nourrissons contre le VHB soit efficace dans la prévention des nouveaux cas et la réduction de l'incidence de l'infection dans les pays de forte endémicité, son impact sur la morbidité et la mortalité n'apparaît qu'après plusieurs décennies.

En Afrique subsaharienne, la transmission du VHB est essentiellement périnatale et horizontale durant l'enfance. L'âge très jeune à la contamination explique le risque élevé d'évolution vers la cirrhose, le cancer du foie et le décès précoce. L'identification et le traitement des sujets à risque de développer des complications dues à l'infection VHB sont les seuls moyens de réduire à court terme la morbi-mortalité associée à l'hépatite chronique B. Ces deux actions permettent aussi de réduire le réservoir de virus et de limiter la transmission horizontale du virus.

L'OMS recommande de dépister tout sujet vivant dans une zone de prévalence intermédiaire à forte (à partir de 2 %), ce qui revient à dépister toute la population africaine [5]. Les taux ciblés par l'OMS pour atteindre les objectifs d'élimination en 2030 sont, respectivement, de 90 % pour le dépistage et de 80 % pour le traitement des sujets éligibles à celui-ci. Une approche communautaire est recommandée pour promouvoir le dépistage et le traitement dans les pays d'endémicité intermédiaire à forte [5]. L'étude PROLIFICA a démontré, en Gambie et au Sénégal, que le dépistage associé au traitement des sujets infectés était faisable, bien accepté par la population et coût-efficace [6,7]. Cependant, les programmes de dépistage et de traitement de l'hépatite chronique B en population générale sont quasi inexistants en Afrique [8]. De nombreux facteurs limitent l'accès au dépistage et au traitement des sujets infectés par le VHB en Afrique, au rang desquels la méconnaissance de la maladie par les populations et les professionnels de santé, l'absence de recommandations nationales de lutte ou de dépistage et de traitement et le coût élevé des tests diagnostiques.

En Afrique, les banques de sang sont souvent les rares structures offrant l'opportunité d'un dépistage gratuit aux volontaires qui se présentent pour un don de sang. Le don de sang représente ainsi l'une des circonstances privilégiées de dépistage du VHB, tout comme du VHC.

Le dépistage n'est utile dans la stratégie d'élimination que si les malades dépistés bénéficient de soins. Or le rapport de l'OMS de 2015 révèle que 8 % seulement des personnes dépistées VHB+ dans le monde bénéficiaient d'un traitement, en raison de l'insuffisance des structures sanitaires et de l'absence de formation des professionnels de santé au dépistage et au traitement des hépatites virales. Il faut y ajouter l'inaccessibilité des méthodes de mesure de la charge virale du VHB, de l'activité et/ou de la fibrose hépatiques (ActiTest, FibroTest, Fibroscan, ponction-biopsie hépatique), rendant difficile l'évaluation des critères d'éligibilité au traitement. L'utilisation des plateformes GeneXpert, disponibles dans la plupart des pays d'Afrique grâce aux programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH-sida, faciliterait l'accès à la quantification de la charge virale. Enfin, l'absence de couverture médicale de la majeure partie des populations, qui doivent elles-mêmes prendre en charge le coût du dépistage et tous les coûts induits par un test positif, est un frein [8].

Les recommandations ou guides nationaux de traitement de l'hépatite B sont encore très rares en Afrique, la plupart des praticiens se référant aux recommandations émanant de sociétés savantes internationales (*European Association for the Study of the Liver* -EASL, *American Association for the Study of Liver Diseases* -AASLD) ou de l'OMS. Une enquête réalisée en avril 2019 auprès d'hépatologues et d'infectiologues de plusieurs pays d'Afrique (Tunisie, Sénégal, Gambie, Mauritanie, Mali, Côte d'Ivoire, Bénin, Burkina Faso, Guinée, Niger, Cameroun, Malawi) a révélé que tous ces pays disposent d'un programme national de lutte contre l'hépatite B, excepté la Guinée. Cependant, un programme de prévention de la transmission mère-enfant (PTME) gratuit n'existe qu'en Tunisie et en Mauritanie, alors qu'un programme de dépistage gratuit de la population générale n'est disponible qu'en Tunisie. Les outils de quantification de la charge virale ne sont pas disponibles dans certains pays (Bénin, Cameroun), dans la moitié de ces pays le Fibroscan et la ponction-biopsie du foie ne sont pas réalisables, et il n'existe pas de recommandations nationales de traitement de l'hépatite chronique B.

Accès au traitement en population générale

Les obstacles décrits ci-dessus limitent considérablement l'accès au traitement des sujets infectés par le VHB, malgré la disponibilité du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne à des prix génériques (50 à 120 US$ par patient et année de traitement) [8,9]. Le principal objectif du traitement est une suppression durable de la réplication virale, permettant de réduire considérablement le risque d'évolution vers des complications graves comme la cirrhose et le cancer du foie. Par conséquent, le suivi des patients sous traitement est essentiel, mais souvent rendu difficile par l'insuffisance de ressources financières et l'éloignement des lieux de résidence. En effet, la mesure régulière de la charge virale et la réalisation semestrielle d'une échographie de bonne qualité ne sont souvent réalisables que dans les grands centres urbains du fait de l'absence de ces outils dans les régions périphériques ; en outre, les coûts sont souvent inaccessibles à la majeure partie des populations.
L'approche communautaire constituerait une solution au dépistage et à la prise en charge au niveau des structures de soins primaires. Cette décentralisation se ferait à travers trois axes essentiels pour les objectifs Élimination VHB en 2030 :

- la formation des professionnels de santé ;
- la mise en place des outils diagnostiques dans les régions périphériques ;
- l'élaboration de recommandations nationales ou africaines de prise en charge (dépistage, traitement et suivi) de l'hépatite B.

La prise en charge des complications est importante. Cependant, la surveillance échographique des patients cirrhotiques n'est utile que s'il existe des possibilités de traitement des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) diagnostiqués précocement. En Afrique peu de structures sont dotées d'outils de traitement comme la radiofréquence, ou d'équipes chirurgicales formées à la résection et à la transplantation hépatique en dehors de l'Afrique du Nord (Tunisie, Égypte et Algérie) [8] et l'Afrique du Sud. En outre, peu de radiologues pratiquent l'alcoolisation et la chimio-embolisation en Afrique subsaharienne.

Exemples encourageants de mise en place de stratégies de prise en charge du VHB en Afrique

Au cours des dernières années, le Nigeria et l'Éthiopie, dans la stratégie d'élimination de l'hépatite B, ont abouti à des décisions et recommandations de vaccination et de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
Le Nigeria a instauré la vaccination universelle des nourrissons à la naissance puis des 3 doses depuis 2004 [4]. En 2013, un programme national de lutte contre les hépatites virales a vu le jour, un groupe de travail technique national sur les hépatites virales a été mis en place et un plan national de lutte contre les hépatites a été élaboré. Ces efforts ont permis d'améliorer l'accès au traitement grâce à la subvention des médicaments antiviraux. Les possibilités d'intégration du diagnostic dans les plateformes GeneXpert et Roche PCR étaient à l'étude pour en réduire le coût et améliorer l'accès à la mesure de la charge virale [1]. Des efforts restent à faire, notamment dans l'amélioration de la couverture vaccinale : les taux de couverture de la dose de naissance et des 3 doses étaient respectivement de 56 % et 32 % en 2015 [4].

L'Éthiopie a démontré la faisabilité du traitement de l'hépatite chronique B en Afrique subsaharienne par la mise en place du premier programme pilote de traitement dans un hôpital public d'Addis-Abeba en février 2015 [10]. Les malades inclus dans ce programme sont traités par le TDF sur la base de critères d'éligibilité simplifiés reposant sur les tests fonctionnels hépatiques, les marqueurs de réplication virale et les résultats du Fibroscan. Environ 25 % des patients étaient éligibles au traitement et 20 % ont bénéficié de traitements en un an. L'observance au traitement était satisfaisante et une bonne réponse virologique était obtenue à un an de traitement. La moitié des patients traités dans ce programme ne seraient pas éligibles au traitement si les critères de l'OMS étaient utilisés [11]. Les critères de l'OMS seraient ainsi peu sensibles pour le dépistage des patients éligibles au traitement en Afrique. Ce programme de traitement illustre la nécessité de développer des critères d'éligibilité au traitement de l'hépatite chronique B mieux adaptés au contexte épidémiologique et économique africain.

Conclusion

La lutte contre l'hépatite virale B doit faire face à de nombreux obstacles dans les pays du Sud, avec encore trop peu de progrès réalisés en Afrique malgré le plan stratégique de l'OMS pour l'élimination des hépatites virales comme problème de santé publique dans le monde en 2030. Un plaidoyer fort et une meilleure sensibilisation des autorités politiques sur la nécessité d'établir un plan de lutte efficace contre l'hépatite B sont essentiels. Des plans de lutte nationaux ambitieux et adaptés doivent permettre d'améliorer la couverture vaccinale, de réduire les risques de transmissions liées aux soins, à l'usage de drogue par voie intraveineuse et à certaines pratiques culturelles. Ces plans de lutte établiront des programmes de formation du personnel médical et paramédical, ainsi que des stratégies efficaces de dépistage, de traitement et de suivi des personnes infectées par le VHB.

Liens d'intérêts

F. Fall a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre. PS Mbaye a été orateur pour Gilead.

Références

[1] WHO. Réunion du Groupe spécial international pour l'éradication des maladies, juin 2017. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2017;92:537-56. [Internet] https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258946/WER9237.pdf;jsessionid=33D14D8318408B7590026467247401EF?sequence=1

[2] WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. 83 p. [Internet] http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[3] WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: Toward ending hepatitis. Geneva: World Health Organization, 2016. 56 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/

[4] Breakwell L, Tevi-Benissan C, Childs L, *et al.* The status of hepatitis B control in the African region. *Pan Afr Med J* 2017;27(suppl3):17.

[5] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO, 2017. 204 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[6] Cohen D, Shimakawa Y, Ndow G, *et al.* Prevention of liver fibrosis and liver cancer linked to hepatitis B virus in Africa: The Prolifica study. *Med Sci* 2019; 35:431-9.

[7] Lemoine M, Yusuke S, Njie R, *et al.* Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programmme for hepatitis virus B infection in the Gambia: The prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. *Lancet Glob Health* 2016;4:e559-67.

[8] Lemoine M, Thursz MR. Battlefield against hepatitis B infection and HCC in Africa. *J Hepatol* 2017;66:645-54.

[9] Spearman C, Afihene M, Ally R, *et al.* Hepatitis B in sub-saharan Africa: Strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:900-9.

[10] Desalegn H, Aberra H, Berhe N, *et al*. Treatment of chronic hepatitis B in sub-saharan Africa: 1 year results of a pilot program in Ethiopia. *BMC Med* 2018;16:234.

[11] Aberra H, Desalegn H, Berhe N, *et al.* The WHO Guidelines for chronic hepatitis B fail to detect half of the patients in need of treatment in Ethiopia. *J Hepatol* 2019;70:1065-71.

Traitement de l'infection virale B : questions en suspens

Stanislas Pol, Clémence Hollande, Lucia Parlati

Introduction

Environ 257 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) dans le monde, entraînant 0,5 à 1 million de décès par an par insuffisance hépatique, hypertension portale ou carcinome hépatocellulaire (CHC) [1-3]. Le développement des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC), inhibiteurs de la transcriptase inverse du VHB, a transformé la prise en charge des patients infectés par ce virus. Néanmoins, les options thérapeutiques actuelles n'éradiquent pas l'infection par le VHB car le virus reste, d'une part, présent dans le génome de l'hôte (transcription inverse du cycle réplicatif du VHB), ce qui peut favoriser l'oncogenèse et le développement du CHC, ou, d'autre part, dans les noyaux des hépatocytes sous forme d'ADN superenroulé ou ADNccc, matrice de la réplication virale B, ce qui explique les risques prolongés de réactivation du VHB chez tout porteur chronique de ce virus [3].
Les recommandations des sociétés savantes pour l'étude des maladies du foie (AASLD aux États-Unis, EASL en Europe et APASL dans la région Asie-Pacifique) sont assez consensuelles et facilitent la prise en charge des patients [1-4] : pourquoi, quand et comment traiter l'hépatite B sont des questions aisément résolues [3]. La plupart des patients traités et adhérents aux traitements ont une virosuppression complète. Persistent plusieurs défis dans la prise en charge de l'hépatite chronique B qui feront l'objet de ce chapitre, principalement ceux (1) de la tolérance au long cours des NUC ; (2) du traitement des infections chroniques virales B AgHBe positif (anciennement immunotolérance) ou négatif (anciennement portage inactif) ; (3) de la place des combinaisons thérapeutiques associant soit interféron (IFN) et NUC soit NUC nucléosidiques et nucléotidiques ; (4) de l'arrêt des NUC [3].
Au-delà de ces questions, le point prioritaire reste la guérison du VHB (initiative « *HBV cure* »), actuellement limitée à une guérison fonctionnelle définie par la perte de l'AgHBs hors traitement et l'apparition des anticorps anti-HBs.

Les questions réglées

Pourquoi traiter ?

L'infection chronique par le VHB est une des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde. En 2015, les hépatites virales ont atteint la seconde place de la mortalité par maladies infectieuses, dépassant la tuberculose, l'infection par le VIH ou le paludisme [1]. On considère que près d'un million de sujets chroniquement infectés par le VHB vont mourir chaque année, moins d'hépatite fulminante que de cirrhose ou de CHC [2], alors que la vaccination est disponible depuis le début des années 1980 et reste

la première vaccination prévenant la survenue d'un cancer [5]. Le risque de progression de la maladie est réduit par la diminution de l'ADN du VHB à des taux indétectables (virosuppression efficace du VHB) [4]. Cette virosuppression efficace permet de ralentir la progression de la fibrose en cirrhose, la survenue des complications définissant la cirrhose décompensée, le CHC et le décès [4,6]. Le maintien de taux indétectables d'ADN du VHB augmente également les taux de séroconversion AgHBe et AgHBs, qui sont les objectifs du traitement antiviral.

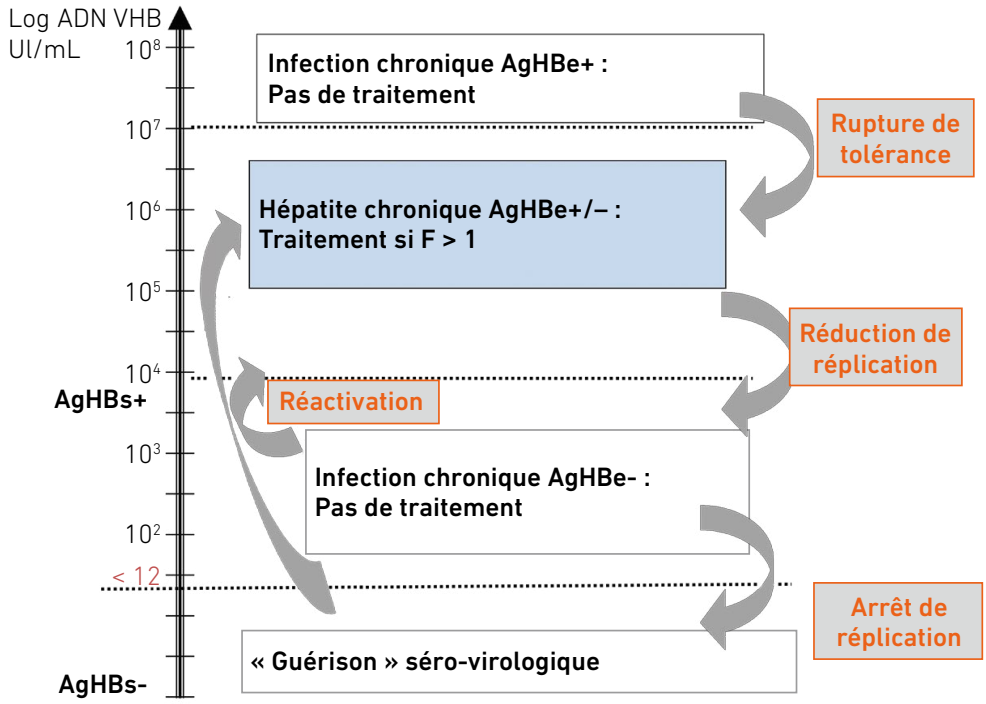
Quand traiter ?

Dans l'histoire naturelle complexe de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B, les recommandations actualisées permettent très simplement de poser l'indication de traitement chez les patients ayant une hépatite chronique AgHBe positif ou AgHBe négatif (anciennement phase d'immuno-élimination) (*figure 1*), et de discuter l'indication chez les patients à risque de CHC (antécédent familial, sexe masculin, origine géographique ou âge), à risque de réactivation ou ayant des manifestations extra-hépatiques ou des risques de transmission du VHB [3]. Les marqueurs non invasifs de fibrose sont pris en compte dans la décision de traiter, et l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique est essentielle dans la décision de traitement, réservé aux situations suivantes : activité nécrotico-inflammatoire (histologique, élévation des transaminases) et/ou fibrose significative (Activité ou Fibrose > 1) associée à une charge virale supérieure à 2 000 UI/mL.

Comment traiter ?

Deux traitements sont actuellement disponibles : l'IFN alpha dans sa forme pégylée ou les NUC, qui inhibent la transcription inverse, étape de la réplication virale du VHB. Tous ces traitements ont montré une efficacité certaine en termes de contrôle de l'activité de la maladie nécrotico-inflammatoire, du fait de l'arrêt de la réplication virale tout en permettant un remodelage de la fibrose [6]. Les traitements sont donc constamment efficaces, sous réserve d'une observance satisfaisante, avec un ADN du VHB indétectable avec les NUC dans pratiquement 100 % des cas. Sous IFN, le virus B devient indétectable chez 25 % des patients AgHBe positif et 63 % des patients AgHBe négatif. Le bénéfice est clairement montré, avec une diminution des risques de complication carcinomateuse ou non carcinomateuse, dont la prévalence est alors comparable entre les patients virosupprimés par les traitements et les patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite B AgHBe négatif (porteurs inactifs). Cette amélioration est probablement liée à l'inactivation virale observée chez plus de 96 % des patients, entraînant une réduction de la fibrose hépatique dans 70 % des cas : dans les études d'enregistrements du ténofovir, les scores Ishak de fibrose 5-6 (correspondant au stade de cirrhose sur les biopsies hépatiques) sont passés de 28 % au début du traitement à 8 % 5 ans après le début du traitement [6]. La réversibilité de la fibrose/cirrhose, limitée par des comorbidités hépatiques (surpoids ou obésité, diabète de type 2), est probablement responsable de la diminution des risques carcinomateux et des risques de décompensation cirrhotique.

Figure 1 Histoire naturelle de l'infection virale B



L'amélioration de la lymphocytotoxicité spécifique avec l'âge permet d'espérer une réduction du niveau de la multiplication virale. Au cours du suivi un même patient peut, sur des durées variables, passer du stade d'infection chronique AgHBe+ qu'on ne traite pas, au stade d'hépatite chronique (c'est la reconnaissance par les lymphocytes spécifiques des hépatocytes infectés exprimant les antigènes viraux qui est à l'origine de la destruction des hépatocytes et donc de l'activité nécrotico-inflammatoire), où le traitement antiviral sera envisagé. On choisira entre un immunostimulant, l'interféron pégylé, et un inhibiteur de la transcriptase inverse du VHB, un analogue nucléos(t)idique (NUC). Cette immunité spécifique qui s'améliore peut conduire au passage du stade d'hépatite chronique AgHBe+ ou AgHBe- au stade d'infection chronique AgHBe- qu'on ne traite pas, voire à la perte de l'AgHBs (« guérison » séro-virologique si elle s'accompagne de l'apparition d'anticorps neutralisants anti-HBs). Tout porteur chronique de l'AgHBs (même s'il a disparu, du fait de la persistance de l'ADNccc) est à risque de réactivation spontanée ou favorisée par toute situation d'immunosuppression.

Les défis de demain dans le traitement de l'hépatite B

Tolérance des NUC sur le long terme

Des questions ont été posées sur la toxicité à long terme des NUC.
De rares cas d'acidose lactique et de mitochondriopathies ont été rapportés, habituellement chez des patients ayant des cirrhoses décompensées pour lesquelles l'imputabilité des NUC était discutable [7].
Il y a peu d'arrière-pensées sur la toxicité de l'entécavir : les pays rapporteurs du dossier d'enregistrement (France et Suède) n'avaient pas autorisé les essais de phase III mais avaient imposé une étude de surveillance sur 10 ans pour s'assurer de l'absence de risque oncogène associé à cette molécule, suggéré dans les modèles murins de surexposition. L'étude REALM a permis de lever toute ambiguïté avec un suivi d'au moins 10 ans des patients traités au long cours par entécavir.

Les analogues nucléotidiques ont un risque de toxicité rénale par atteinte du tubule proximal : l'adéfovir est moins toxique que le cidofovir mais plus toxique que le ténofovir (TDF) [8]. Le TDF est activement transporté par le MRP4 dans le tubule proximal où le transporteur peut être saturé ; le TDF peut alors s'accumuler dans l'environnement intracellulaire, entraînant des dommages tubulaires [9]. Les fonctions habituelles du tubule proximal de réabsorption du glucose, de petites protéines et du phosphore sont alors perturbées, avec un risque de fuite phosphorée, pouvant au maximum résulter en un syndrome de Fanconi [9]. Si on sait que dans certaines pathologies associées, comme l'infection par le VIH ou d'autres néphropathies préexistantes, le TDF au long cours peut être néphrotoxique, il n'a pas été montré de risque rénal dans la mesure où la posologie était adaptée à la fonction rénale [10]. Dans l'étude prospective multicentrique HARPE incluant 268 sujets naïfs, il avait été noté avant tout traitement antiviral une hypophosphorémie chez 11 % des patients, une hypovitaminose D chez 65 %, des comorbidités rénales chez 13 % (avec 5 % de diabète et 9 % d'hypertension) et des anomalies du sédiment urinaire avec une protéinurie chez 38 % des patients, une hématurie chez 21 %, une leucocyturie chez 12 % [11]. La conclusion était que 40 % des patients ayant une infection chronique par le VHB avaient une insuffisance rénale stade II ou III dans la classification KDIGO [12]. La mobilisation phosphorée peut être à l'origine d'une perte osseuse en calcium et d'un risque d'ostéoporose [13]. La responsabilité du TDF dans la survenue d'ostéopénie a été montrée principalement dans des études au sein de populations infectées par le VIH. Dans les situations où une insuffisance rénale ou une ostéopénie sont à craindre, l'utilisation du ténofovir alafénamide (TAF) peut être proposée, avec des résultats comparables à ceux obtenus avec le TDF chez les patients AgHBe positif et négatif en termes de virosuppression et de taux de normalisation des transaminases, et une moindre réduction de la créatininémie ou du débit de filtration glomérulaire et de l'index de minéralisation osseuse aux ostéodensitométries [14]. La meilleure tolérance potentielle rénale et osseuse du TAF par comparaison au TDF n'a néanmoins pas conduit à une autorisation de mise sur le marché du TAF pour le traitement du VHB en France : la surveillance de la fonction rénale et l'adaptation des posologies du TDF au débit de filtration glomérulaire au cours du temps permettent habituellement une gestion sûre du traitement au long cours.
Enfin, il n'y a pas de signe de tératogénicité des NUC, et la lamivudine ou le TDF sont autorisés comme traitement antiviral B pendant la grossesse pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La poursuite du TDF après le post-partum ne contre-indique pas l'allaitement [15].

Traitement des « infections chroniques » ?

Selon les recommandations, les infections chroniques, qui représentent l'essentiel de la population chronique infectée par le VHB (5 % AgHBe positif et 50 % AgHBe négatif), sont supposées ne pas être traités en dehors de situations spécifiques (traitements préemptifs ou antécédents familiaux de CHC) [3].

Antigène HBe positif

L'indication à traiter les patients « immunotolérants », c'est-à-dire ceux ayant une infection chronique B AgHBe positif dans la nomenclature actualisée en 2017, n'est pas retenue par les sociétés savantes. L'absence de mutation de résistance associée au TDF au long cours autorise théoriquement le traitement des patients ayant une

infection chronique B AgHBe positif, mais il n'est pas actuellement recommandé bien que quelques études aient été réalisées. Chez ces patients, la seule question est de savoir si un traitement anticipé au stade d'infection chronique B AgHBe positif réduit ou non les risques d'hépato-carcinogénèse virale directe (cis-activation par mutagénèse insertionnelle principalement et trans-activation par la protéine X). Nous n'avons pas et nous n'aurons probablement pas la réponse à cette question, qui justifierait des essais infaisables car nécessitant plusieurs décennies de suivi de patients traités ou non. Si cette indication n'a pas été retenue, il n'est pas déraisonnable de spéculer sur un avantage potentiel des traitements précoces, sous réserve qu'il n'y ait pas de résistance virologique induite par le traitement et peu ou pas de problème de tolérance au long cours.

Antigène HBe négatif

Il existe des arguments confirmant que les « porteurs inactifs » ne nécessitent pas de traitement antiviral. Le porteur inactif, ou sujet ayant une infection virale B chronique AgHBe négatif, est défini selon l'EASL comme un patient dont les taux d'ADN du VHB (tous les 3 mois) se situent au plus entre 2000 et 20000 UI/ml (pour 6 à 12 mois), sans aucun signe de maladie hépatique depuis au moins 3 ans.

Cependant, chez ces patients une corrélation positive entre le taux d'AgHBs et la survenue du CHC a été rapportée chez les patients AgHBe négatif, avec des ADN du VHB ⩾ 2000 et < 19999 UI/ml (p = 0,002), ce qui suggère que le taux d'AgHBs pourrait aider à stratifier le risque de CHC chez les patients à charge virale intermédiaire et donc la décision de traitement chez ces patients. À Taiwan, chez les patients AgHBe négatif ayant un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml, le risque de CHC était de 13,7 fois plus élevé chez les patients ayant un titre d'AgHBs > 1000 UI/ml par rapport à ceux ayant un titre < 1000 UI/ml sur une période moyenne de 14,7 ans [16].

Il peut être difficile de distinguer les véritables infections chroniques AgHBe négatif des hépatites chroniques AgHBe négatif ayant à la fois une ALAT normale et une charge virale fluctuante. Un suivi minutieux et long de ces patients permet de différencier les deux phases de la maladie ainsi que les niveaux d'AgHBs : un titre d'AgHBs inférieur à 1000 UI/ml permettrait de diagnostiquer une infection chronique AgHBe négatif [17].

Dans une étude, 1068 patients AgHBe négatif à faible charge virale (< 2000 UI/ml) ont été suivis pendant une durée moyenne de 13 ans [18] : 280 ont développé une hépatite AgHBe négative avec un taux d'incidence annuel de 2,0 % et seul un niveau d'AgHBs ⩾ 1000 UI/ml était un facteur de risque d'hépatite AgHBe négatif ; la combinaison de faibles niveaux d'ADN du VHB, d'ALAT et d'AgHBs (<1000 UI/ml) définissait les « porteurs inactifs » à faible risque de développement d'une hépatite AgHBe négatif (avec un taux d'incidence annuel inférieur à 1,1 %).

En résumé, chez les patients AgHBe négatif dont l'ADN du VHB est < 2000 UI/ml et l'ALAT normale, le seuil d'AgHBs de 1000 UI/ml distingue les patients à risque de maladie hépatique et de CHC qui doivent être traités de ceux ayant une infection chronique AgHBe négatif avec un risque minimal de complications qui ne devront pas être traités [19].

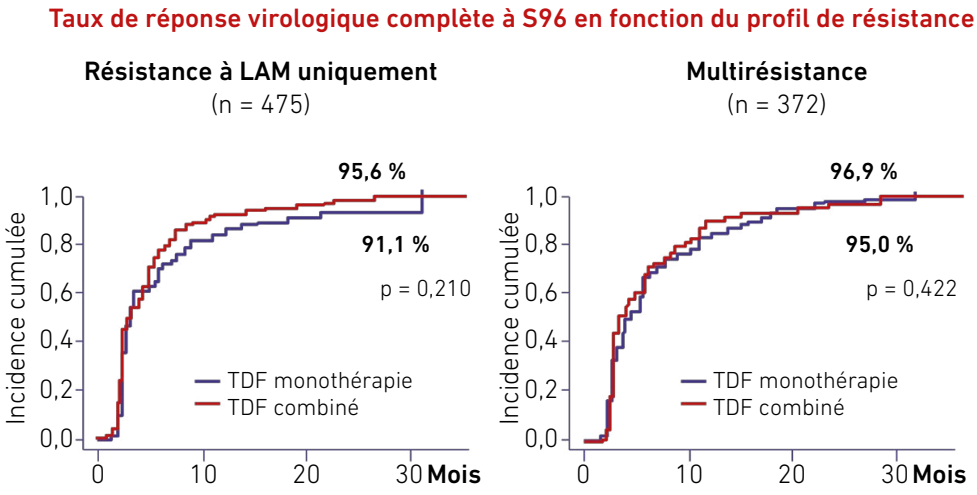
Il est probable que les cinétiques et les titres des nouveaux marqueurs (AgHBs, ARN du VHB) pourront conduire à des traitements antiviraux qui n'étaient jusqu'à présent pas recommandés pour des patients ayant une infection chronique AgHBe négatif.

Combinaisons thérapeutiques

Combinaison de NUC

Historiquement, les échappements virologiques par mutation de résistance du VHB à la lamivudine (YMDD) ont conduit à son remplacement par l'adéfovir ou à l'addition d'adéfovir (puis à la substitution du traitement par ténofovir) ; les mutations aux autres nucléosidiques que la lamivudine (telbivudine ou entécavir) ont conduit aux mêmes politiques d'ajout ou de remplacement par un analogue nucléotidique, principalement le ténofovir [3]. Cette politique de « switch » ou d'addition (nucléosidique et/ou nucléotidique) permettait le plus souvent une virosuppression efficace et durable : environ 20 % des patients recevaient des combinaisons de NUC. De nombreuses études ont montré que, chez des patients ayant une résistance génotypique prouvée à un ou plusieurs NUC, le retraitement en monothérapie par ténofovir avait une efficacité virologique comparable à une combinaison avec un autre analogue, notamment l'entécavir [3,20]. Ainsi, une monothérapie est suffisante pour les patients en échec de traitement antérieur et les combinaisons n'ont pas leur place à l'époque des NUC de deuxième génération (*figure 2*).

Figure 2 Étude sud-coréenne confirmant l'absence d'indication de combinaisons d'analogues nucléos(t)idiques en cas d'échec d'une monothérapie : l'utilisation du ténofovir en monothérapie est suffisante



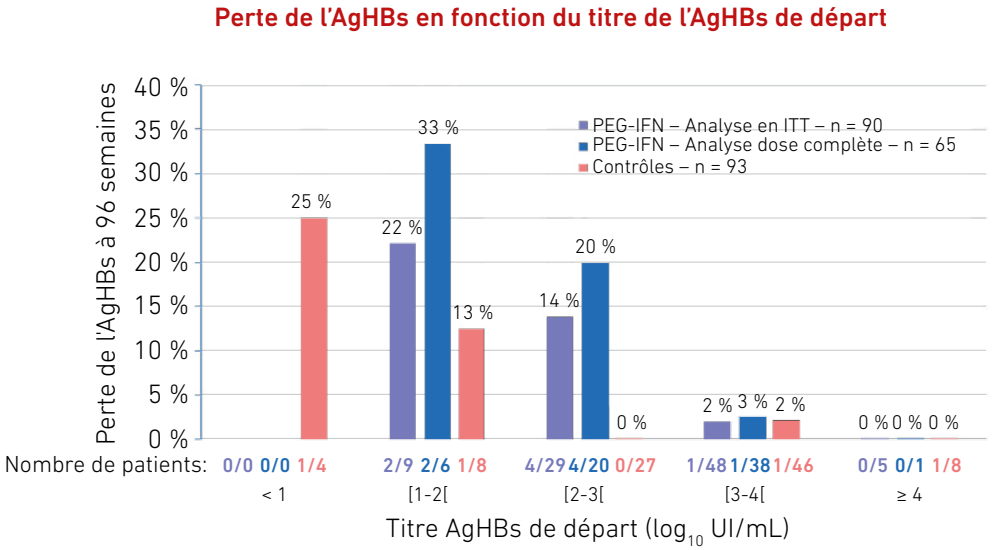
D'après une étude de Chung KS et al. présentée à l'EASL 2016 (non publiée).

Combinaison IFN/NUC

Plusieurs études ont évalué l'adjonction d'interféron pégylé (PEG-IFN) à des patients contrôlés par les NUC. La combinaison d'un effet antiviral direct et d'une immunostimulation est légitime dans une maladie hépato-virologique principalement immunomédiée. L'étude PEGAN de l'ANRS (HB06) portant sur 185 patients a clairement montré, d'une part, la difficulté de l'acceptabilité d'un traitement par PEG-IFN lorsqu'on est efficacement virosupprimé par des NUC très bien tolérés et, d'autre part, l'absence de bénéfice de l'adjonction de PEG-IFN tant vis-à-vis de la perte de l'AgHBs que des cinétiques d'AgHBs : en effet, aucune différence n'était notée à 2 ans sur la disparition de

l'AgHBs avec PEG-IFN par rapport à la monothérapie de NUC (7,8 *vs* 3,2 %) (*figure 3*) [21]. Une autre étude met en évidence un résultat contradictoire, avec une supériorité de la combinaison PEG-IFN/TDF par rapport au TDF seul en termes de perte de l'AgHBs [22], avec une différence importante puisque les patients n'étaient pas initialement virosupprimés par les NUC.
Après des années de débats houleux, il apparaît que : (1) le PEG-IFN est de prescription de plus en plus difficile dans des populations actives, principalement pour des raisons de tolérance ; (2) l'addition de PEG-IFN à un traitement par NUC ne modifie que peu les critères de jugement virologiques et (3) la durabilité de la réponse virologique doit être établie sur le long terme.

Figure 3 Une des études (PEGAN) montrant l'absence de bénéfice de l'addition d'interféron pégylé (PEG-IFN) chez des patients efficacement virosupprimés par analogues nucléos(t)idiques pour permettre une perte de l'AgHBs



Perte de l'AgHBs à S96 : 7,8 % *vs* 3,2 %, ns

Arrêt des analogues nucléos(t)idiques

Les recommandations actuelles sont d'interrompre les NUC 12 mois après la séroconversion anti-HBe chez les patients AgHBe positif, ou après la perte de l'AgHBs chez les patients AgHBe négatif ayant un ADN du VHB indétectable [3].

Antigène HBe positif au début du traitement antiviral par NUC

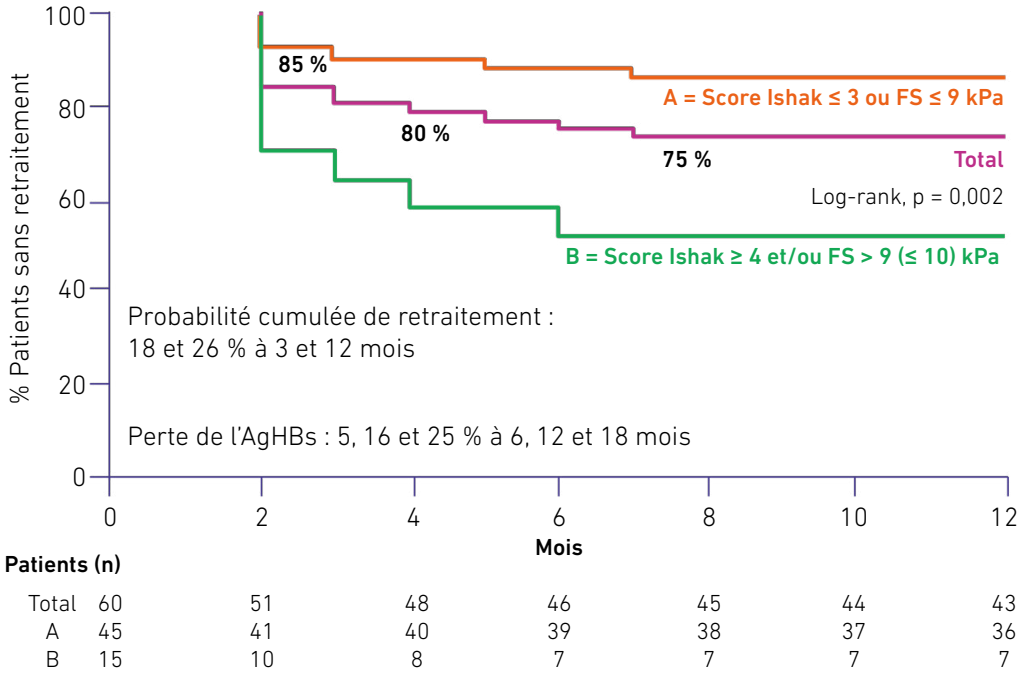
Le taux de séroconversion anti-HBe est faible et augmente avec la poursuite du traitement, sauf en cas de résistance inhabituelle sous entécavir ou TDF. Les taux de séroconversion anti-HBe avec l'entécavir à 4 ans et avec le TDF à 5 ans sont respectivement de 38 % et 40 % [6,23]. Une réponse durable hors traitement (persistance de la séroconversion anti-HBe) survient chez 40 à 80 % de ces patients, cependant moins stable qu'après IFN [24].
La séroconversion anti-HBe est moins durable après l'arrêt du traitement par lamivudine que la séroconversion anti-HBe spontanée [25] ou induite par PEG-IFN [26]. Dans une étude récente, les patients ayant une séroconversion AgHBe sous NUC présentaient

un risque annuel de réactivation virale B de 13,2 % après arrêt du traitement, contre 6,2 % chez les patients présentant une séroconversion anti-HBe spontanée, avec des taux plus élevés chez les patients de moins de 30 ans (12 % à 2 ans contre 2,9 %, respectivement, p = 0,004) [26].
Le taux de perte de l'AgHBs après 12 mois de traitement est faible avec NUC (< 1 %) et augmente avec la durée du traitement [6].
Enfin, la séroconversion anti-HBs survient chez 8 % des patients AgHBe positif après 5 ans de TDF [6].
En résumé, après 4 ans d'entécavir ou 5 ans de TDF, les conditions permettant d'interrompre le traitement (séroconversion anti-HBe chez les patients AgHBe positif) sont atteintes chez environ 40 % des patients.

Antigène HBe négatif au début du traitement antiviral par NUC

Chez les patients AgHBe négatif, la suspension des NUC s'accompagne de façon quasi-constante d'une réactivation virale B [27]. En cas de reprise du traitement, comme cela a été fait dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'impact (absent) d'une vaccination spécifique (vaccin ADN nu) chez des patients virosupprimés depuis plus de 3 ans par NUC, la cinétique de contrôle virologique est la même que lors de la primo-prescription de NUC [27].
Si au contraire les NUC ne sont pas repris, habituellement chez des patients non cirrhotiques, plusieurs expériences ont rapporté l'efficacité potentielle de cette suspension thérapeutique. À 18 mois de suivi post-traitement, les taux de rechute (ADN supérieur à 2000 UI/ml) étaient de 56, 70 et 72 % à, respectivement, 3, 12 et 18 mois chez 60 patients grecs (*figure 4*) [28], et la perte de l'AgHBs était observée chez 5, 16 et 25 %

Figure 4 La suspension des analogues nucléos(t)idiques après des années de virosuppression est envisageable chez au moins deux tiers des patients non cirrhotiques AgHBe négatif



La fibrose avancée est un facteur de réactivation virale significative et constituera donc une contre-indication.

de ces patients dans les mêmes délais. La probabilité de l'absence de reprise thérapeutique était principalement dépendante de la fibrose initiale définie par le score de Ishak ou de la valeur du Fibroscan®. L'absence de retraitement à un an était de 75 %, avec 15 % de retraitement chez les patients ayant une fibrose initiale minime contre environ 50 % chez ceux ayant une fibrose avancée.

Dans une étude comparable (FINITE) [29], des patients allemands AgHBe négatif et non cirrhotiques ont été randomisés pour suspendre (n = 21) ou non (n = 21) le TDF prescrit depuis plus de 4 ans avec plus de 3,5 ans de virosuppression efficace : après un suivi de 144 mois, 62 % des patients ayant arrêté le traitement restaient sans besoin de traitement et 4 des 21 patients (19 %) avaient perdu l'AgHBs.
La suspension des NUC semble donc envisageable chez 65 % à 75 % des patients AgHBe négatif : la suspension suppose une bonne observance de la surveillance clinico-biologique pour une reprise thérapeutique rapide si nécessaire (les critères de reprise doivent être mieux évalués), chez des patients sans fibrose significative.

« *HBV cure* »

L'une des limites principales de la prise en charge des patients infectés par le VHB est l'absence de guérison possible, liée d'une part à l'intégration génomique de l'ADN du virus et d'autre part à la persistance des hépatocytes infectés contenant de l'ADNccc intra-nucléaire. Dans la lignée de l'initiative « *HIV cure* » est née en 2016 l'initiative « *HBV cure* » avec les mêmes espoirs thérapeutiques portés par de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ne sont pas encore sur le marché [30]. L'ambition initiale de la guérison (perte de l'AgHBs et élimination de l'ADNccc, réversibilité des manifestations) est actuellement réduite à une guérison fonctionnelle, définie par la perte durable hors traitement antiviral de l'AgHBs avec séroconversion anti-HBs et inactivation de l'ADNccc.
Cette guérison fonctionnelle ne sera envisageable qu'en combinant des molécules ayant des mécanismes d'action différents, notamment des inhibiteurs d'entrée, des modulateurs de la capside, des inhibiteurs de la polymérase, de l'ADNccc ou de la protéine HBx, ou encore des substances ayant comme cible l'interférence ARN, l'immunostimulation spécifique ou non, incluant la stimulation des cytokines antivirales, l'inhibition des cytokines immuno-suppressives, les agonistes *toll-like receptors*, la vaccinothérapie, les inhibiteurs de checkpoint. L'espoir est grand, mais le développement de chaque molécule utilisée en monothérapie davantage que dans des combinaisons thérapeutiques en retarde la réalisation.

Liens d'intérêts
S. Pol a été orateur pour BMS, Janssen, Gilead, MSD, Abbvie, a reçu des bourses de Gilead, Abbvie, MSD et a été membre de board pour BMS, Janssen, Gilead, MSD et Abbvie. C. Hollande et L. Parlati ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;10:1081-8.

[2] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO, 2017. 83 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[3] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[4] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, *et al*. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.

[5] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, *et al.* Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997;336:1855-9.

[6] Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;9:468-75.

[7] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, *et al.* Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-6.

[8] Cihlar T, Ho ES, Lin DC, *et al.* Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2001;20:641-8.

[9] Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, *et al.* Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009;48:e108-16.

[10] Mallet V, Schwarzinger M, Vallet-Pichard A, *et al*. Effect of nucleoside and nucleotide analogues on renal function in patients with chronic hepatitis B virus monoinfection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1181-8.

[11] Amet S, Bronowicki JP, Thabut D, *et al.* Prevalence of renal abnormalities in chronic HBV infection: The HARPE study. *Liver Int* 2015;35:148-55.

[12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

[13] Vigano M, Loglio A, Labanca S, *et al.* Effectiveness and safety of switching to entecavir hepatitis B patients developing kidney dysfunction during tenofovir. *Liver Int* 2019;39:484-93.

[14] Buti M, Gane E, Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206.

[15] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, *et al.* Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-23.

[16] Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, *et al.* Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers. *J Infect Dis* 2013;208:584-93.

[17] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9.

[18] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013;57:441-50.

[19] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, *et al.* Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-90.

[20] Lim YS, Byun KS, Yoo BC, *et al.* Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: Results of a randomised trial. *Gut* 2016;65:852-60.

[21] Bourliere M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, *et al.* Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:177-88.

[22] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, *et al.* Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2016;150:134-44.

[23] Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, *et al*. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2012;57:508-14.

[24] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, *et al.* Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491-8.

[25] Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, *et al.* High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:865-70.

[26] Wong VW, Wong GL, Yan KK, *et al*. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945-53.

[27] Fontaine H, Kahi S, Chazallon C, *et al.* Anti-HBV DNA vaccination does not prevent relapse after discontinuation of analogues in the treatment of chronic hepatitis B: A randomised trial - ANRS HB02 VAC-ADN. *Gut* 2015;64:139-47.

[28] Papatheodoridis GV, Rigopoulou EI, Papatheodoridi M, *et al.* DARING-B: Discontinuation of effective entecavir or tenofovir disoproxil fumarate long-term therapy before HBsAg loss in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2018;23:677-85.

[29] Berg T, Simon KG, Mauss S, *et al*. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017;67:918-24.

[30] Revill P, Testoni B, Locarnini S, *et al.* Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:239-48.

Prévention de la transmission périnatale du VHB

Coordination : Gilles Wandeler

Épidémiologie de la transmission du VHB de la mère à l'enfant et dans la petite enfance

Madeleine Amorissani-Folquet, Gilles Wandeler

Épidémiologie de l'infection VHB chez l'enfant

Chez l'enfant, la charge de morbidité associée au virus de l'hépatite B (VHB) résulte en grande partie d'infections contractées par les enfants de moins de cinq ans, suite à une exposition au VHB durant la période périnatale (transmission verticale) ou la petite enfance (transmission horizontale) [1].

Deux raisons principales expliquent l'importance de l'infection avant l'âge de cinq ans sur la morbidité globale : le taux élevé de passage à la chronicité de l'infection VHB et le risque élevé de complications hépatiques ultérieures.

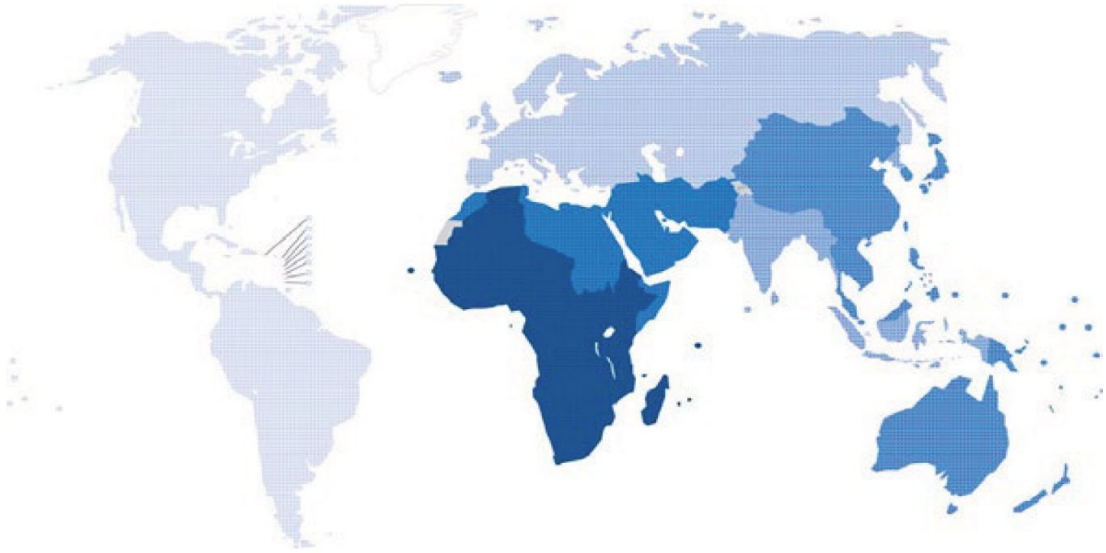
Le risque d'infection chronique s'élève à 50-90 %, selon le mode de transmission, lorsque l'infection est contractée avant l'âge de 5 ans, alors que ce risque se stabilise ensuite autour de 5 %.

Une étude menée en Gambie a montré que la proportion de patients avec une infection VHB active nécessitant un traitement antiviral était plus élevée chez les personnes ayant contracté l'infection par voie verticale, et que leur risque de développer une maladie hépatique sévère était important, comparé aux cas de transmission horizontale [2].

Les mesures de prévention contre le VHB doivent donc se focaliser sur la période entre la naissance et l'âge de 5 ans.

L'incidence cumulée d'infections chroniques à VHB chez les enfants de moins de 5 ans a été choisie comme un indicateur de l'objectif de développement durable « Combattre les hépatites » [1]. Cet indicateur est indirectement mesuré à travers la proportion d'enfants de moins de 5 ans ayant développé une infection chronique au VHB (prévalence d'enfants avec un AgHBs positif). Des estimations récentes montrent que la prévalence globale de l'AgHBs chez les enfants de moins de 5 ans s'élevait à 1,3 % en 2015, alors qu'elle était de 4,7 % avant l'ère de la vaccination contre le VHB. L'Afrique subsaharienne reste la région la plus touchée, avec une prévalence de 3 % en 2015 (*figure 1*).

Figure 1 Incidence cumulée d'infections chroniques VHB en 2015 : prévalence d'enfants de moins de 5 ans avec AgHBs positif



	Prévalence de l'AgHBs (%)		
		Intervalle d'incertitude	
Région OMS			
Afrique	3,0	2,0	4,7
Amériques	0,2	0,1	0,5
Méditerranée orientale	1,6	1,2	2,1
Europe	0,4	0,2	0,8
Asie du Sud-Est	0,7	0,5	1,6
Pacifique Ouest	0,9	0,6	1,3
Total	1,3	0,9	2,2

Source : OMS [1].

Transmission verticale

La transmission materno-fœtale survient principalement au moment de la délivrance soit par des « micro-transfusions » au cours du travail, soit par le contact de l'enfant avec des fluides corporels infectés. Les deux facteurs de risque les plus importants pour la transmission verticale du VHB sont la présence de l'AgHBe et/ou d'une charge virale VHB élevée chez la mère. Le risque plus élevé de transmission verticale en Asie par rapport aux pays d'Afrique semble être expliqué en grande partie par la différence de prévalence de l'AgHBe chez les femmes enceintes entre ces deux régions : 40-50 % en Asie *vs* 5-15 % en Afrique subsaharienne [3]. En l'absence de vaccination, les nourrissons nés de mères infectées par le VHB non traitées ont un risque de contracter l'infection à la naissance de 38-90 % lorsque la mère est porteuse de l'AgHBe et de 5-30 % si la mère est AgHBe-négative [4,5]. Ce risque diminue en présence de vaccination active et passive à la naissance du nourrisson : selon une méta-analyse récente basée sur plus de 10000 paires mère-enfant en Asie, ce risque serait de 13 % en présence d'une charge virale VHB détectable chez la mère et de 4 % en l'absence de celle-ci [6]. La corrélation positive entre la charge virale VHB maternelle et le risque de

transmission verticale, surtout lorsque celle-ci est au-dessus de 200000 UI/mL, a justifié d'évaluer dans des essais cliniques l'impact du traitement antiviral chez les femmes enceintes avec charge virale élevée sur la transmission verticale.
D'autres facteurs de risque de transmission materno-infantile du VHB ont été mis en évidence, même si le degré de certitude est moins important pour ceux-ci. La co-infection avec le VIH multiplie le risque de transmission d'un facteur de 2,5. Les personnes co-infectées VIH-VHB ont 2 à 3 fois plus de risque d'être porteuses de l'AgHBe et d'avoir une charge virale VHB élevée, par rapport à celles monoinfectées par le VHB [7]. Des données en Asie ont montré une association entre le génotype C du VHB et la transmission verticale du VHB [8]. De telles données ne sont pour l'instant pas disponibles pour le continent africain. Enfin, l'amniocentèse durant la grossesse ainsi que l'allaitement ne semblent pas augmenter le risque de transmission du VHB de la mère à l'enfant. Une étude américaine a évalué, au sein d'une cohorte de 369 nourrissons de mères infectées par le VHB, l'incidence d'infections VHB après avoir reçu la vaccination active et passive. Aucune transmission n'a été observée chez les 101 nourrissons allaités, alors que 9/268 enfants nourris au biberon avaient un test AgHBs positif au cours du suivi [9].

Transmission horizontale

Si l'infection n'est pas transmise en période périnatale, le risque de transmission persiste par contact étroit et prolongé avec la mère ou les proches infectés : dans une étude basée sur un échantillon de 1385 personnes (dont 55 % d'enfants de moins de15 ans) dans une zone rurale du Ghana, la prévalence de l'infection chronique (AgHBs positif) était de 9 % chez les enfants de 1 à 5 ans, alors qu'elle dépassait 35 % chez les enfants âgés de 11 à 15 ans [10].
Les jeunes enfants vivant avec une personne chroniquement infectée risquent de s'infecter par exposition au sang ou aux liquides corporels souillés de sang, par exemple lors du partage de brosse à dents, de contact avec des plaies ou pendant des interventions chirurgicales ou rituelles. Dans une étude ayant inclus 420 écoliers âgés de 10 à 18 ans au Nigeria, une anamnèse de circoncision, scarification, tatouage ou intervention chirurgicale étaient des facteurs de risque importants pour le VHB [11].
Plusieurs études indiquent une prévalence plus élevée de marqueurs d'infection par le VHB parmi les membres de la famille d'adultes porteurs de l'AgHBs que chez des contrôles : ainsi, dans une étude menée au Brésil portant sur 266 contacts de 22 femmes enceintes positives pour l'AgHBs et 395 contacts de femmes négatives, 21 % des personnes du premier groupe étaient infectées par le VHB *vs* 3 % dans le groupe contrôle [12]. L'hypothèse de la transmission intrafamiliale a pu être renforcée dans cette étude par la présence de génotypes viraux identiques au sein des familles.
En Gambie, des analyses phylogénétiques ont permis de confirmer la transmission intrafamiliale du VHB dans plus de 60 % des familles étudiées [13]. De plus, la transmission horizontale entre enfants a pu être confirmée par la présence de souches similaires entre enfants de familles différentes du même village. Toutefois, même si l'évidence épidémiologique en faveur d'une transmission fréquente de l'infection VHB durant les premières années de vie semble robuste, les déterminants et facteurs de risque principaux de ce mode de contamination restent peu clairs.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO, 2017. 83 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[2] Shimakawa, Y Lemoine M, Njai HF, *et al.* Natural history of chronic HBV infection in West Africa: A longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut* 2016;65:2007-16.

[3] Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: Aview from tropical and subtropical Africa. *Gut* 1996;38 Suppl2:S5-12.

[4] Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, *et al*. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977;105:94-8.

[5] Keane E, Funk AL, Shimakawa. Systematic review with meta-analysis: The risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1005-17.

[6] Chen HL, Zha ML, Cai JY, *et al.* Maternal viral load and hepatitis B virus mother-to-child transmission risk: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2018;48:788-801.

[7] Matthews PC, Geretti AM, Goulder PJ, *et al.* Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in sub-Saharan Africa. *J Clin Virol* 2014;61:20-33.

[8] Wen WH, Chen HL, Ni YH, *et al*. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology* 2011;53:429-36.

[9] Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, *et al.* Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99:1049-52.

[10] Martinson FE, Weigle KA, Royce RA, *et al*. Risk factors for horizontal transmission of hepatitis B virus in a rural district in Ghana. *Am J Epidemiol* 1998;147:478-87.

[11] Eke CB, Ogbodo SO, Ukoha OM, *et al*. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B virus infection among adolescents in Enugu, Nigeria. *J Trop Pediatr* 2015;61:407-13.

[12] Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, *et al*. Intrafamilial prevalence of hepatitis B In Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:863-8.

[13] Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, *et al.* Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. *J Hepatol* 2001;35:99-104.

Méthodes de prévention de la transmission périnatale du VHB

Gonzague Jourdain

Introduction

La transmission précoce du virus de l'hépatite B (VHB) de la mère à l'enfant, suspectée dès les années 1970 [1], semble résulter de transferts de virus du fait de lésions placentaires pendant la grossesse, de micro-perfusions du sang maternel dans la circulation du nourrisson lors de l'accouchement, de l'ingurgitation de sang maternel, de liquide amniotique et des sécrétions vaginales lors du passage dans le canal vaginal, ou d'abrasions cutanées lors de l'utilisation d'instruments pendant l'accouchement [2]. Des infections se produisent ensuite du fait des contacts étroits entre le nourrisson et sa mère ou toute autre personne infectée de l'entourage. Depuis l'étude de Ip *et coll.* en 1989, toutes les études ont confirmé que le risque de transmission de la mère à l'enfant du VHB augmente avec la charge virale maternelle VHB ADN, avec ou sans vaccin ou immunoglobulines administrées à l'enfant [3].

Plusieurs méthodes de prévention ont été étudiées et certaines sont recommandées. Cette partie présente les méthodes susceptibles de diminuer le risque d'infection du nourrisson qui ont été étudiées.

Plusieurs raisons justifient de prévenir cette infection très précocement dans la vie :

- le risque d'infection commence très tôt dans la vie et persiste en l'absence de protection durable. En l'absence de mesures prophylactiques, environ 30 % à 40 % des nourrissons nés de mères infectées chroniquement, c'est-à-dire porteuses chroniques de l'antigène de surface (Ag HBs), sont infectés avant l'âge d'un an ;
- l'infection par le VHB est d'autant plus susceptible de se chroniciser qu'elle est acquise tôt dans la vie : 90 % des nourrissons infectés au tout début de la vie développent une infection chronique, alors que cela se produit chez 25 % à 30 % des enfants infectés entre 1 et 5 ans, et seulement chez 5 % des individus infectés à l'âge adulte ;
- bien que l'infection de l'enfant soit habituellement asymptomatique pendant des décennies, à l'exception de la peu fréquente glomérulopathie membraneuse, elle est la cause de complications majeures à l'âge adulte : au cours de leur vie, 20 % à 30 % des individus infectés peuvent développer une cirrhose du foie et environ 1 % un carcinome hépatocellulaire ;
- les systèmes de santé maternelle et infantile offrent une infrastructure adaptée pour mettre en œuvre une intervention qui doit toucher toutes les nouvelles générations dans la perspective de l'élimination de la transmission du VHB.

Les personnes qui n'ont pas encore été infectées ni immunisées par le vaccin sont susceptibles d'acquérir l'infection si elles sont exposées au virus. Le virus de l'hépatite B est résistant à l'extérieur du corps et sa transmission aux personnes non immunisées est facile. Les nourrissons sont dans cette situation. Certaines personnes de leur

entourage peuvent être chroniquement infectées, non seulement leur mère mais aussi d'autres personnes. En effet, la transmission de la mère à l'enfant n'est pas la seule source d'acquisition de l'infection tôt dans la vie : dans les pays à haute prévalence, la persistance d'une prévalence élevée de génération à génération avant la mise en place de la vaccination universelle suggère qu'une proportion non négligeable des individus infectés acquéraient le virus horizontalement. Par conséquent, les interventions de santé publique visant à prévenir la transmission du VHB de la mère à l'enfant (transmission dite « verticale ») n'ont de sens que si elles visent à protéger tous les enfants d'une génération, quel que soit le statut infectieux de leur mère. Dans une perspective de santé publique, nous parlerons donc ici des méthodes de prévention de la transmission périnatale parce que tout nourrisson est à risque d'infection, du fait de son âge et de son statut habituellement de « non encore infecté », et qu'il est à protéger pour la vie, quel que soit le statut infectieux de sa mère. Cependant, si la mère est elle-même infectée et à haut risque de transmission, des interventions supplémentaires sont souhaitables.

Vaccin administré à l'enfant

Depuis le début des années 1980, un vaccin efficace contre l'hépatite B et très bien toléré est disponible à faible prix (sur le marché mondial, à moins de 0,5 US$ par dose). Produit actuellement à l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN, il contient le déterminant hautement immunogène « a » de l'antigène de surface (Ag HBs), qui suscite la production d'anticorps neutralisants anti-HBsAg, permettant une immunité cellulaire avec protection pan-génotypique à long terme chez les individus en bonne santé. En 1992, l'Assemblée mondiale de la santé (WHA 45.17) a recommandé d'incorporer le vaccin anti-hépatite B dans les programmes élargis de vaccination (PEV). De nos jours, le vaccin contre l'hépatite B est souvent administré comme l'une des composantes des vaccins multivalents utilisés dans les PEV qui protègent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B, ainsi que la poliomyélite dans le cas des vaccins hexavalents. La première administration de ces vaccins penta- ou hexavalents se fait typiquement à l'âge de 6 semaines à 2 mois. Certains pays reçoivent le soutien de l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI). La couverture vaccinale des nourrissons est ainsi passée de 1 % en 1990 à 84 % en 2015 et, de ce fait, on observe une diminution de la prévalence du VHB chez les enfants dans ces pays.

Toutefois, la prévalence de l'hépatite B chronique chez les enfants de moins de 5 ans reste relativement élevée, 1,3 % en 2015, avec des variations importantes entre régions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), notamment 3,0 % dans la région Afrique [4]. Il est vraisemblable que cet échec relatif résulte du fait que des nourrissons acquièrent le virus avant l'âge de 6 semaines-2 mois, âge auquel le vaccin multivalent est administré pour la première fois. Or l'immunisation commençant aussitôt après la naissance prévient très efficacement l'infection de l'enfant [5], y compris quand la mère est infectée chroniquement par le VHB. L'OMS recommande donc d'administrer, sans attendre la série des vaccins multivalents, une dose de vaccin monovalent dès la naissance à tous les nourrissons quel que soit le statut maternel. Avec le temps, la recommandation de la dose à la naissance est devenue de plus en plus insistante à la lumière du succès incomplet de la seule incorporation du vaccin anti-hépatite B dans les vaccinations commençant à 6 semaines-2 mois. L'OMS recommande l'administration du vaccin monovalent dans les 24 heures qui suivent la naissance car elle semble plus

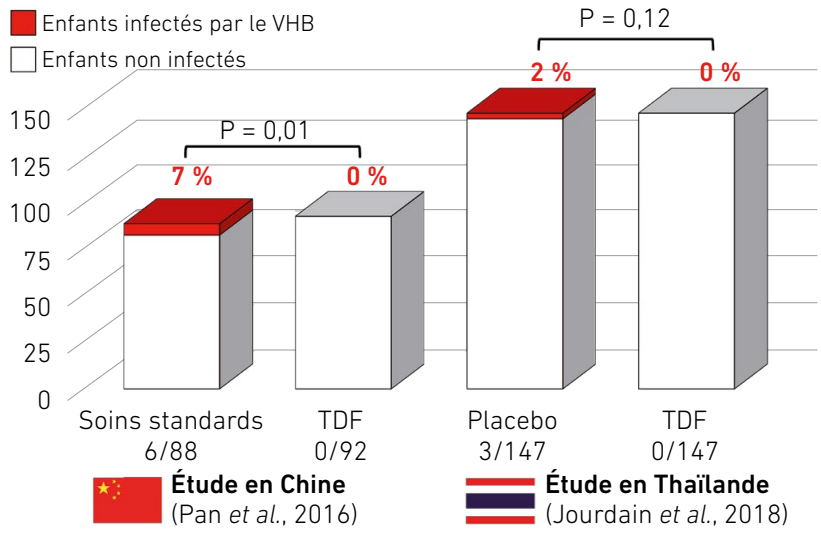
susceptible de prévenir une infection que si elle est administrée plus tard. Cependant, il n'y a aucune raison d'attendre 12 h ou 24 h après la naissance pour l'administrer, et si l'administration n'a pas eu lieu dans les 24 heures après la naissance, l'administrer le plus tôt possible ensuite protégera l'enfant en l'attente de la première administration de vaccin multivalent… si le nourrisson n'a pas déjà été infecté.
Il faut noter que le vaccin doit être conservé entre 2 et 8 °C mais qu'il peut être sorti de la chaîne du froid pendant plusieurs jours, même à températures tropicales, tout en gardant ses propriétés [6]. En revanche, les propriétés immunogènes du vaccin sont définitivement compromises par le gel, ce qui peut se produire dans les climats très froids (Mongolie) ou dans une boite thermostatique au contact de *cold packs* venant d'un freezer (il est recommandé de refroidir ces *cold packs* dans un réfrigérateur, mais pas dans le compartiment à glace où la température est en dessous de 0 °C). D'autre part, la vaccination n'est pas contre-indiquée à la naissance même en cas de prématurité, de petit poids de naissance ou d'infection de la mère par le VIH. L'injection intramusculaire chez le nourrisson se fait dans le muscle antérolatéral de la cuisse, comme le montrent des vidéos disponibles sur internet [7].

Vaccin et immunoglobulines spécifiques administrés au nouveau-né

Les immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B sont préparées à partir de sérum de personnes non infectées par le VHB et présentant des taux d'anticorps anti-HBs élevés à la suite de leur immunisation par le vaccin. Elles doivent être conservées réfrigérées. Leur durée de vie après fabrication est relativement courte (environ 1 an) et elles sont coûteuses. Une fois injectées, leur demi-vie plasmatique est d'environ trois semaines, conférant une protection limitée dans le temps.
Elles ont été utilisées seules bien avant la mise au point d'un vaccin pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant et en cas d'exposition accidentelle au virus. Si l'administration répétée d'immunoglobulines spécifiques à la mère infectée par le VHB pendant la grossesse ne réduit pas significativement le risque d'infection chez le nourrisson [8], des études faites avant que le vaccin soit disponible ont montré que l'administration d'immunoglobulines spécifiques seules aux enfants de mères infectées réduisait de moitié le risque d'infection de l'enfant [9] par rapport à l'absence d'intervention.
Cependant, les immunoglobulines (prophylaxie passive, transitoire) trouvent leur meilleure utilisation en association avec l'immunisation par le vaccin (prophylaxie active, à long terme). Pour les nouveau-nés de femmes à haut risque de transmission (charge virale élevée ou test Ag HBe positif), l'administration concomitante à la naissance du vaccin et d'immunoglobulines spécifiques est plus efficace que chacune des deux méthodes prise isolément [5,10]. À noter que l'administration du vaccin et des immunoglobulines doit se faire sur deux sites différents, habituellement dans le muscle antérolatéral de la cuisse du chaque côté. Dans deux essais cliniques récents où l'administration du vaccin et des immunoglobulines était la référence pour des interventions plus complexes, des taux d'infection de 2 % et 7 % ont été observés à l'âge de 6 mois chez des enfants nés de mères avec charge virale élevée (et donc à haut risque de transmission) malgré l'administration d'une prophylaxie passive-active à la naissance (*figure 1*) [11,12]. Cette stratégie est recommandée par les sociétés savantes pour l'étude des maladies du foie et par l'OMS, même si l'OMS reconnaît que l'accès aux immunoglobulines spécifiques reste difficile dans de nombreux contextes à ressources limitées.

Dans ce cas, l'immunisation commençant avec une dose à la naissance, comme pour tous les enfants quel que soit le statut infectieux VHB de la mère, est la seule protection offerte.
L'administration des immunoglobulines en plus du vaccin est efficace mais n'est pas parfaite, particulièrement quand la mère a une charge virale élevée. Dans ce cas, il semble que d'autres facteurs peuvent favoriser la transmission. Un premier facteur souvent identifié est l'existence de souches virales mutantes susceptibles d'échapper aux anticorps neutralisants, qu'il s'agisse d'immunoglobulines hétérologues ou d'anticorps induits par la vaccination. Le déterminant « a » de l'antigène HBs est la cible des anticorps, et une modification de sa conformation compromet sa reconnaissance par les anticorps. La modification la plus fréquente est induite par la substitution d'une glycine par l'arginine au niveau de l'acide aminé 145 (sG145R), mais d'autres mutations ont été identifiées chez des nourrissons infectés malgré une prophylaxie passive-active [13]. Une autre possibilité est que certains enfants soient infectés *in utero* et que ni les immunoglobulines spécifiques ni le vaccin ne soient capables de mettre fin à l'infection établie plus tôt. Il peut aussi s'agir d'interventions obstétricales favorisant le passage du virus chez le fœtus/l'enfant.

Figure 1 **Risque d'infection par le VHB (ADN VHB et Ag HBs positifs) chez des nourrissons ayant reçu des immunoglobulines et vaccinés dès la naissance évalués à l'âge de 6 mois, nés de mère Ag HBe+ ayant reçu des soins standards ou un placebo *versus* nés de mères recevant du TDF, dans deux essais cliniques randomisés en Chine et en Thaïlande**



Pour ces deux études, le risque hypothétique de transmission sans prophylaxie antivirale maternelle avait été surestimé lors du calcul du nombre de sujets nécessaire à la comparaison avec l'intervention par TDF (Pan : 20 %, Jourdain : 12 %), limitant les possibilités de conclusion. Le pourcentage d'enfants nés de femmes incluses dans chaque étude mais non évalués (perdus de vue, etc.) était de 10 % dans les deux études.
VHB : virus de l'hépatite B. TDF : ténofovir disoproxil fumarate.

Césarienne

Pour diminuer l'exposition du nouveau-né aux secrétions et au sang maternels, et donc au VHB, pendant l'accouchement, il a été proposé, sur le modèle des mesures de prévention de la transmission périnatale du VIH, de recourir à la césarienne. Aucun essai comparatif n'a été mené selon les standards internationaux de qualité de la recherche clinique pour évaluer l'efficacité de cette méthode. Une étude rétrospective a suggéré, sans en établir la preuve, que la césarienne élective, c'est-à-dire réalisée avant le début du travail et avant la rupture des membranes, pourrait protéger contre la transmission quand le vaccin et les immunoglobulines sont aussi utilisés [14]. Plusieurs méta-analyses ont conclu à une absence d'effet de la césarienne quand la mère est positive pour l'Ag HBs. L'efficacité de la méthode est peut-être plus grande quand la mère a une charge virale élevée [15], mais le démontrer nécessiterait un essai clinique qui ne verra probablement jamais le jour parce que les antiviraux représentent une alternative sans doute plus efficace, plus simple et bien moins coûteuse.

Les antiviraux inhibant la réplication du VHB

Parce que l'administration du vaccin et d'immunoglobulines à la naissance ne permet pas de prévenir 100 % des infections chez les enfants nés de mère à haut risque de transmission, l'utilisation d'antiviraux (par voie orale) inhibant la réplication du VHB a été envisagée dès le début des années 2000, quand les données de tolérance de certains antiviraux pendant la grossesse sont apparues suffisamment rassurantes [16]. Pris par la femme enceinte infectée en fin de grossesse, ils peuvent réduire l'exposition du fœtus et du nouveau-né au VHB et procurer une prophylaxie préexposition au fœtus, jusque pendant l'accouchement. La plupart des études ont été menées en Chine, où environ un million de femmes infectées par le VHB mènent une grossesse tous les ans. En Chine et en Asie du Sud-Est, régions particulièrement affectées par l'épidémie à VHB, les génotypes B et C qui y sont prévalents ont une réplication particulièrement élevée, et la conversion de l'état Ag HBe positif à l'état négatif est généralement tardive, avec un pourcentage de femmes encore positives pour l'Ag HBe quand elles débutent une grossesse variant de 30 % à 40 %. De ce fait, les stratégies de prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VHB développées en Asie ne sont peut-être pas directement applicables en Afrique où les génotypes circulants sont différents, avec notamment un faible pourcentage de femmes enceintes porteuses de l'Ag HBe.

Dans les études menées en Chine et en Asie du Sud-Est, la prophylaxie antivirale a été proposée essentiellement aux femmes positives pour l'Ag HBe, un marqueur de charge virale élevée, car elles représentent la grande majorité de celles qui sont à risque de transmission, et il est supposé que dans cette population l'immunotolérance et l'absence de lésions hépatiques limitent le risque d'exacerbation majeure de la maladie hépatique après l'arrêt d'un traitement court. Il n'y a pas eu d'études systématiques chez les femmes avec test Ag HBe négatif, qu'elles aient ou non une charge virale élevée. En effet, plusieurs mutations du virus sont associées à l'arrêt de la sécrétion de cet antigène sans interférer avec la production de virus. La charge virale peut donc être très élevée malgré un test Ag HBe négatif avec, par conséquent, un haut risque de transmission de la mère. Cependant, dans la pratique, dans les contextes où l'accès à la charge virale n'est pas possible du fait de la distance à un laboratoire ou de son coût, c'est-à-dire dans de très nombreux pays avec prévalence élevée du VHB, le dépistage

de l'Ag HBe chez les femmes Ag HBs positives est une alternative raisonnable pour identifier une large majorité de celles à haut risque de transmission. Ceci permet la mise en œuvre, en plus de la vaccination de l'enfant, d'interventions supplémentaires pour prévenir plus efficacement l'infection de l'enfant.

En 2015 était publiée une revue exhaustive des études de la lamivudine, de la telbivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) dans cette indication [17]. La méta-analyse des résultats d'efficacité présentée suggérait qu'une prophylaxie antivirale en fin de grossesse et quelques semaines après l'accouchement, chez des femmes positives pour l'Ag HBe avec une charge virale élevée (> 10^6 copies UI/mL), pourrait réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant de 60 % à 70 % environ. La revue suggérait aussi que ces trois médicaments étaient bien tolérés par la mère et l'enfant. Cependant, les auteurs n'avaient retenu pour leurs estimations d'efficacité que 9 études, concernant moins de 400 femmes qui avaient pris l'un de ces trois médicaments, et les auteurs notaient que ces études étaient généralement de qualité insuffisante et comportaient un risque de biais, ce qui rendait incertains les résultats de la méta-analyse. Les auteurs concluaient que les résultats d'essais cliniques randomisés de bonne qualité à plus grande échelle étaient nécessaires.

En 2016, Pan *et coll.* rapportaient les résultats d'un essai clinique randomisé, en ouvert, d'une prophylaxie par TDF chez des femmes avec un test Ag HBe positif (charge virale moyenne de plus de 8 log10 UI/mL à l'inclusion) administrée de 30 et 32 semaines de gestation jusqu'à la 4e semaine après l'accouchement, *versus* soins standards, essai mené dans quatre centres de soins tertiaires universitaires de Chine en 2012-2013 [11]. Tous les nourrissons avaient reçu vaccin et immunoglobulines dès la naissance, suivant les recommandations nationales. Aucun des 92 nourrissons nés de mères ayant reçu du TDF n'avait été infecté, contre 6 nourrissons sur 88 (7 %) nés de mères ayant reçu des soins standards (sans traitement antiviral). En 2018, Jourdain *et coll.* rapportaient les résultats d'un essai clinique randomisé en double insu (iTAP-1), mené chez 331 femmes dans 17 hôpitaux provinciaux et de district en Thaïlande en 2013-2015, pour comparer l'efficacité d'une prophylaxie par TDF *versus* placebo donné à la mère de 28 semaines d'aménorrhée à 2 mois postpartum. La tolérance par la mère et le nourrisson était aussi étudiée [12]. Dans cet essai, aucun des 147 nourrissons nés de mère recevant du TDF n'avait été infecté contre 3 (2 %) des 147 enfants dont les mères avaient reçu un placebo. Les raisons de la différence de taux d'infection en l'absence de TDF dans ces deux études ne sont pas claires. Parmi les explications avancées figurent la rapidité d'administration du vaccin après la naissance (médiane 1,2 heures), la politique des 4 rappels de vaccin à l'âge de 1, 2, 4 et 6 mois pour les enfants nés de mère infectée en Thaïlande, contre 2 rappels à 2 et 6 mois en Chine. Dans les deux études, la tolérance par la mère et l'enfant a été bonne. Dans l'étude thaïlandaise, où les participantes avaient toutes un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) inférieur à 60 UI/L à l'inclusion, les élévations d'ALAT > 300 UI/L après l'accouchement étaient aussi fréquentes dans le bras placebo que dans le bras TDF, et aucune ne s'était accompagnée de symptômes cliniques. D'autre part, une étude de la densité minérale osseuse chez la mère et l'enfant un an après l'accouchement ne montrait pas de différence entre les deux groupes (TDF *versus* placebo) [18].

Globalement, les données disponibles actuellement suggèrent que la prophylaxie par TDF chez la mère est bien tolérée et efficace pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant du VHB dans les études cliniques où l'enfant recevait aussi vaccin et immunoglobulines. En revanche, en l'absence de vaccin et d'immunoglobulines administrés dès la naissance, le risque de transmission en provenance d'une autre

personne que la mère persiste probablement. Dans l'attente des résultats des études en cours, l'efficacité du vaccin administré sans immunoglobulines reste incertaine dans ce contexte. Il faut noter que si la prophylaxie antivirale est arrêtée après l'accouchement chez la mère, en l'absence d'administration d'immunoglobulines l'enfant n'est plus protégé d'une contamination possible par la mère avant que le vaccin soit efficace. L'administration de TDF en association avec le vaccin et les immunoglobulines est recommandée pour les femmes à charge virale élevée par les principales sociétés savantes pour l'étude des maladies du foie [19-21]. Cette recommandation n'a pas été faite par l'OMS en 2015 [22], mais de nouvelles recommandations sont attendues en 2020. Un avantage de la prophylaxie antivirale chez la mère est que les virus qui présentent une mutation leur permettant d'échapper à la vaccination ou aux immunoglobulines restent sensibles aux traitements antiviraux.
Le TDF a l'avantage sur la telbivudine et la lamivudine de présenter une haute barrière à l'acquisition de résistances du VHB, et il peut donc être utilisé en monothérapie dans la mono-infection par le VHB (ce qui n'est pas le cas pour le VIH) [22]. Enfin, en ce qui concerne les femmes co-infectées par le VIH et le VHB, elles doivent recevoir le plus tôt possible après le diagnostic de ces deux infections une association d'antirétroviraux comportant du TDF (inhibiteur de la réplication du VIH et du VHB) et doivent continuer un traitement comprenant un médicament actif contre la réplication du VHB et bénéficier d'une surveillance des deux infections. Une monothérapie par TDF est strictement contre-indiquée dans ce cas du fait du risque de résistance du VIH. En pratique, il est donc essentiel de tester pour le VHB en cas d'infection VIH et *vice versa*.

Conclusion

L'immunisation de tous les nourrissons contre l'hépatite B, commençant par un premier vaccin dès la naissance, reste le pilier de la prévention de l'infection de l'enfant par le VHB, que l'infection provienne de sa mère si elle est infectée ou des autres personnes infectées qu'il rencontrera pendant toute sa vie. L'immunisation universelle pour tous les enfants, quel que soit le statut infectieux de leur mère, est aussi la clé pour l'élimination de la transmission du VHB.
En plus du vaccin, l'administration d'immunoglobulines spécifiques à la naissance aux enfants de mère infectée avec une charge VHB élevée ou avec un test Ag HBe positif diminue encore le risque d'infection de l'enfant, mais ne permet pas de prévenir toutes les infections. En outre, l'administration à la mère d'un traitement prophylactique court par un antiviral inhibant la réplication virale est bien tolérée et pourrait réduire le risque de transmission quand la charge virale maternelle est élevée (200 000 IU/L, voire plus [23]), ou qu'elle est positive pour l'Ag HBe.
L'indisponibilité des immunoglobulines dans de nombreux contextes, due à leur coût et aux difficultés logistiques pour se les procurer [22], fait que d'autres méthodes sont à mettre au point et à évaluer pour prévenir 100 % des transmissions du VHB de la mère à l'enfant. Des études cliniques sont en cours pour évaluer dans quelle mesure l'association d'un traitement antiviral pour la mère et de l'immunisation de l'enfant par le vaccin seulement pourrait représenter une solution à ce problème. Cette stratégie nécessitera néanmoins des soins prénataux qui sont encore souvent inaccessibles aux femmes qui accouchent à domicile, généralement à distance des lieux de soins prénataux.

En conclusion, les méthodes très efficaces de prévention de l'infection chez le nourrisson sont disponibles et l'élimination de la transmission est possible dans la mesure où ces méthodes sont mises en œuvre, en commençant par le vaccin.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Gillespie A, Dorman D, Walker-Smith JA, *et al.* Neonatal hepatitis and Australia antigen. *Lancet* 1970;2:1081.

[2] Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, *et al*. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988;2:833-4.

[3] Ip HM, Lelie PN, Wong VC, *et al.* Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. *Lancet* 1989;1:406-10.

[4] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. 69 p. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1

[5] Wong VC, Ip HM, Reesink HW, *et al.* Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-6.

[6] Galazka A, Milstien J, Zaffran M. Thermostability of vaccines. WHO Geneva; 1998. 64 p. [Internet] http://www.clinisense.com/WHO_vaccine_stability_1998.pdf

[7] Bhalla M. How to give intramuscular injection on anterolateral aspect of thigh in children. 2013. [Internet] https://www.youtube.com/watch?v=8qnCMOghn3Y

[8] Eke AC, Eleje GU, Eke UA, *et al.* Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008545.

[9] Lee C, Gong Y, Brok J, *et al.* Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004790.

[10] Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, *et al.* Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983;3:135-41.

[11] Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-34.

[12] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, *et al.* Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-23.

[13] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Khamduang W. Current progress in the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B and resulting clinical and programmatic implications. *Infect Drug Resist* 2019;12:977-87.

[14] Pan CQ, Zou H-B, Chen Y, *et al*. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1349-55.

[15] Chen H-L, Cai J-Y, Song Y-P, *et al.* Vaginal delivery and HBV mother to child transmission risk after immunoprophylaxis: A systematic review and a meta-analysis. *Midwifery* 2019;74:116-25.

[16] Xu W-M, Cui Y-T, Wang L, *et al.* Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.

[17] Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, *et al.* Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:319-33.

[18] Salvadori N, Fan B, Teeyasoontranon W, *et al.* Maternal and infant bone mineral density 1 year after delivery in a randomized, controlled trial of maternal tenofovir disoproxil fumarate to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2019;69:144-6.

[19] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.

[20] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67: 370-98.

[21] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.

[22] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015. 166 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/

[23] Cheung KW, Seto MTY, Kan ASY, *et al.* Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:144-5.

Barrières à l'implémentation des stratégies de prévention de la transmission mère-enfant du VHB et apport de l'intégration des soins VIH et VHB

Madeleine Amorissani-Folquet, Valériane Leroy

L'importance de la transmission mère-enfant du VHB

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) pose un défi de santé publique majeur qui n'a pas encore été traité de manière adéquate, malgré l'introduction du vaccin universel contre l'hépatite B et l'existence de traitements antiviraux efficaces. La transmission mère-enfant (TME) est responsable d'environ la moitié des cas de transmission du VHB [1]. Les nourrissons infectés pendant la période périnatale (jusqu'aux six premiers mois de vie) présentent une probabilité élevée, estimée à 90 %, de devenir porteurs chroniques [2]. La prévention de la TME (PTME) revêt donc une importance cruciale et fait partie des stratégies prioritaires de l'élimination du VHB, car les personnes infectées présentent un risque de développer une cirrhose du foie et un carcinome hépatocellulaire, et servent de réservoir à la transmission du VHB.

La PTME du VHB exige une approche globale, comprenant la prévention de l'infection par le VHB chez les jeunes femmes, le dépistage prénatal de l'hépatite B, la prise en charge des femmes enceintes souffrant d'hépatite B chronique, l'administration du vaccin contre l'hépatite B aux nouveau-nés au cours des premières 24 heures de vie, des pratiques d'accouchement sûres, des services de soins maternels et infantiles renforcés et la mise au point de nouvelles interventions permettant d'éviter la transmission grâce à un traitement antiviral [3,4]. Correctement appliquées et à large échelle, ces stratégies permettent la réduction, voire l'élimination de la TME du VHB. Mais ces interventions connaissent des barrières à leur mise en œuvre, surtout en Afrique subsaharienne.

Les barrières à la mise en œuvre de la prévention de la TME du VHB dans la riposte mondiale

Dépistage systématique des femmes asymptomatiques pendant la grossesse

Le dépistage prénatal universel doit être préféré au dépistage sélectif ciblant des femmes qui sont considérées comme des porteuses possibles de l'AgHBs (antécédent d'usage de drogue en intraveineuse, de transfusion sanguine, d'infections sexuellement transmissibles dont le VIH, de prostitution, d'hémodialyse, et contact avec un partenaire infecté).

Néanmoins, bien que faisant partie des examens inclus dans le bilan prénatal, la réalisation de l'AgHBs n'est pas systématique et elle est rarement demandée pendant les consultations prénatales. Les raisons en sont la mauvaise sensibilisation du personnel médical, paramédical et de la communauté sur l'infection par le VHB et ses conséquences, les difficultés pour certaines femmes d'accéder aux consultations prénatales, le coût de la recherche de l'AgHBs lié à l'absence de couverture de santé universelle dans la plupart des pays à ressources limitées, et l'absence des plateaux techniques nécessaires.

Accès à la vaccination à la naissance

La riposte mondiale à l'épidémie du VHB consiste en priorité, à l'heure actuelle, en la mise en œuvre opérationnelle du vaccin contre l'hépatite B, qui existe depuis 1982 et a été intégré au Programme élargi de vaccination au début des années 2000 [5]. La vaccination des nourrissons contre l'hépatite B avec trois doses est très protectrice et réduit le risque d'infection de plus de 95 % [6]. L'administration à la naissance d'une dose du vaccin contre le VHB serait une méthode coût-efficace pour réduire la TME. Des politiques de vaccination contre le VHB à la naissance ont été adoptées dans la région Asie-Pacifique mais elles ne sont pas encore généralisées en Afrique, où seuls 11 pays avaient adopté cette stratégie en 2016 [6]. L'administration d'immunoglobulines anti-hépatite B dans les 12 premières heures de vie en plus du schéma vaccinal réduit le risque de 85-95 %, mais ce traitement est souvent indisponible et d'un coût prohibitif en Afrique subsaharienne [6]. Les stratégies mises en œuvre à ce jour ont considérablement réduit la transmission du VHB au cours des cinq premières années de la vie, se traduisant par la réduction de la prévalence du VHB chez les enfants avec, en 2015, environ 1,8 [1,6-2,2] million d'infections chez les enfants âgés de 5 ans et une prévalence de 1,4 % [1,2-1,6]. Cependant, même après la mise en œuvre du vaccin anti-VHB avec l'atteinte de taux de couverture vaccinale élevés, 1 % à 10 % des nouveau-nés de mères porteuses du VHB selon les régions contractent toujours le VHB en début de vie à la suite d'une infection périnatale résiduelle [5]. Selon une modélisation conduite en 2016, la couverture mondiale avec les trois doses de vaccin contre l'hépatite B dans la petite enfance atteignait 87 %, mais seuls 46 % avaient reçu le vaccin à la naissance à temps et 13 % avaient reçu des immunoglobulines anti-hépatite B en plus du schéma vaccinal complet.

Les barrières à la réalisation de la vaccination à la naissance de l'hépatite B sont nombreuses. On peut citer la fréquence élevée des accouchements à domicile, les difficultés d'accès au vaccin, l'absence de personnel qualifié pour l'administrer. D'autres obstacles sont liés à une absence de sensibilisation et un manque de connaissances à la fois du personnel de santé et des parents sur les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B, ainsi que sur l'innocuité pourtant bien établie de cette vaccination à la naissance. Le manque de directives nationales sur la dose de vaccin contre le VHB à la naissance est également un frein important.

La réalisation de la vaccination à la naissance a aussi des incidences opérationnelles majeures. Elle nécessite une collaboration très étroite entre les professionnels de la santé en charge de la mère, du nouveau-né et de l'enfant et le personnel du programme de vaccination. En effet, la salle d'accouchement se trouve le plus souvent à distance du service de vaccination qui, lui, ne fonctionne pas 24 h sur 24 dans les structures de santé. Le personnel de la salle d'accouchement devrait être doté de compétences en vaccination. De plus, la chaîne de froid du vaccin doit être assurée sur le site. Le défi consistant à maintenir une logistique de la chaîne du froid facilement disponible, en particulier au niveau des soins primaires, reste une préoccupation dans la plupart des

pays [7]. L'introduction de la dose du vaccin de l'hépatite B à la naissance ajoute une contrainte supplémentaire dans l'organisation actuelle des soins, qui doit prévoir dans les maternités un système autonome de maintien de la chaîne du froid en cas d'accouchement en dehors des jours ouvrables, et le moment de la vaccination systématique. Il serait encore plus difficile d'appliquer cette dose de naissance dans les zones où l'accès à la vaccination n'est garanti que par le modèle de la sensibilisation, et où le premier contact avec le nouveau-né a généralement lieu au-delà de 72 heures après l'accouchement, délai au bout duquel l'administration du vaccin contre l'hépatite B chez le nouveau-né ne serait probablement pas très efficace pour la PTME [7]. Il importe donc d'assurer une bonne coordination entre les services de vaccination et les services de santé maternelle pour veiller à ce que le vaccin soit disponible, conservé dans de bonnes conditions et puisse être administré immédiatement après la naissance, sur le lieu même de l'accouchement ou à proximité.

Malgré les difficultés évoquées ci-dessus, les expériences réussies dans d'autres parties du monde montrent que la dose à la naissance du vaccin anti-hépatite B peut être introduite avec succès dans les pays à ressources limitées, à condition de maximiser les ressources existantes, d'utiliser des approches novatrices et de susciter un engagement politique. Ainsi, des approches novatrices dans l'administration du vaccin dans les 24 heures suivant la naissance ont été rapportées en Chine [8]. Dans une étude menée dans la province du Hunan, l'utilisation de vaccins administrés en dehors de la chaîne du froid aux bébés nés en dehors des établissements de santé a permis d'accroître de 50 % la couverture vaccinale dans les 24 heures suivant la naissance. Il n'y avait pas de différence dans la réponse aux anticorps après administration en dehors de la chaîne du froid. Dans les endroits où l'administration de la dose à la naissance est limitée par les capacités de stockage au froid, un stockage en dehors de la chaîne du froid du vaccin anti-hépatite B monovalent et une exposition à des températures ambiantes, pendant une période limitée, au point de distribution pourraient améliorer la couverture vaccinale à la naissance. Si une politique de stockage en dehors de la chaîne du froid du vaccin anti-hépatite B est adoptée, ce qui constitue une utilisation hors indication du vaccin, il est fortement recommandé de respecter les recommandations de l'OMS relatives à l'utilisation des vaccins en dehors de la chaîne du froid et dans la chaîne à température contrôlée [9].

Une autre plateforme faisant appel à des agents de santé communautaire peut être nécessaire pour obtenir une couverture adéquate. Pour des nouveau-nés pour lesquels le vaccin à la naissance n'est pas possible, une dose administrée plus tardivement peut présenter une certaine efficacité. Bien que l'efficacité baisse progressivement dans les jours qui suivent la naissance, une dose tardive administrée 7 jours après la naissance peut encore être efficace pour prévenir la transmission horizontale et demeure donc avantageuse. L'OMS recommande que tous les nourrissons reçoivent cette dose dès leur premier contact avec un prestataire de soins, à tout moment avant la prochaine dose de primo-vaccination [9].

Le traitement antiviral des femmes enceintes

Même après vaccination effective, la TME du VHB peut survenir chez les mères qui ont un risque de transmission particulièrement élevé quand elles sont porteuses de l'AgHBe ou ont une charge virale du VHB élevée (≥ 200 000 UI/mL) [10]. Si une situation à risque de ce type est identifiée chez les femmes enceintes, un traitement antiviral peut alors réduire efficacement le risque de TME. Le traitement antiviral par ténofovir des femmes à haut risque est aujourd'hui la norme dans les pays du Nord [10], mais n'a pas

encore été mis en œuvre dans de nombreux pays à faible revenus, essentiellement pour des raisons opérationnelles. En effet, les capacités diagnostiques du VHB en prénatal sont faibles et l'accès aux antiviraux très limité en raison du manque de programmes et de ressources dédiés à la prise en charge du VHB. En 2016, moins de 1 % des mères à charge virale élevée avaient reçu un traitement antiviral pour réduire la TME [11].
Alors que des outils existent, il est indispensable de prévenir de façon plus opérationnelle les nouvelles infections grâce à la mise en œuvre universelle du vaccin contre le VHB dès la naissance, à une couverture vaccinale complète de la population et à la mise en place de stratégies de dépistage prénatal du VHB avec des outils accessibles permettant d'identifier les femmes enceintes infectées avec une charge virale VHB élevée pour leur offrir un traitement antiviral de prévention de la TME du VHB [12].

L'exemple de la PTME du VIH

Depuis les années 2000, la PTME du VIH a progressé de façon spectaculaire grâce aux antirétroviraux administrés pendant la grossesse et la période postnatale [13]. Avec la mise en œuvre de programmes de lutte contre le VIH utilisant des ressources humaines et financières dédiées, le dépistage prénatal et la prise en charge des femmes vivant avec le VIH dans le continuum de soins sont, en 2019, plus opérationnels que ceux du VHB. Ainsi, l'épidémie pédiatrique à VIH a considérablement diminué depuis 2000 (– 76 %), avec 2,4 millions d'infections évitées [14]. Cependant, les étapes de la cascade de la PTME du VIH, incluant l'accès au diagnostic postnatal du VIH et sa prise en charge le cas échéant, demeurent une préoccupation en Afrique subsaharienne, particulièrement en Afrique de l'Ouest et du centre, principalement pour des raisons opérationnelles [14]. Le développement et la mise en œuvre d'interventions novatrices, plus efficaces et ciblées visant à améliorer l'accès demeurent nécessaires pour atteindre les objectifs opérationnels de la cascade 90-90-90 pédiatrique.

Quelles sont les opportunités d'intégration des services VHB et VIH ?

Les stratégies d'élimination de la TME du VIH et du VHB reposent sur des plateformes de services communs pour la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant, avec des interventions de contrôle similaires [6]. Ainsi, toutes les étapes du continuum de soins dans la PTME du VIH sont également des étapes clés pour la PTME du VHB, et leur intégration dans des programmes communs permettrait d'optimiser leur efficience à plusieurs niveaux :

– en phase prénatale : actuellement, toutes les femmes enceintes doivent recevoir des soins prénatals précoces avec un dépistage universel du VIH pour permettre des interventions opportunes visant à prévenir la TME du VIH. Cette étape pourrait être combinée avec l'offre universelle d'un dépistage prénatal du VHB utilisant également des tests rapides détectant l'AgHBs, dont le coût serait moindre que des sérologies ELISA VHB. Cette étape permettrait l'identification des femmes porteuses de l'AgHBs et pour lesquelles un bilan permettrait de préciser l'état d'avancement de leur maladie à VHB et leur éligibilité à un traitement prénatal pour réduire la TME du VHB. Même si le test de charge virale VHB est encore difficilement accessible en routine, l'utilisation de papiers buvard pourrait permettre cette évaluation à plus

large échelle dans les pays à ressources limitées. Le ténofovir, un antiviral approuvé pour le traitement du VHB chez les femmes enceintes avec réduction effective de la TME du VHB, est également efficace contre le VIH [13]. Or, en 2019, le ténofovir est déjà largement utilisé dans les programmes de prévention de la TME du VIH et les chaînes d'approvisionnement sont bien établies dans l'ensemble de l'Afrique. Les femmes co-infectées par le VIH et le VHB dans ces programmes reçoivent un traitement efficace afin de réduire la TME des deux virus. Mais les femmes enceintes infectées uniquement par le VHB n'accèdent actuellement pas à la prise en charge par ténofovir, ce qui représente une iniquité d'accès aux soins inacceptable ;
- à la naissance, les enfants exposés au VHB identifiés peuvent recevoir une vaccination anti-VHB systématique. De même, le dépistage maternel du VIH permettrait de donner une deuxième chance de traitement antirétroviral maternel et de prévention postnatale de la TME du VIH aux enfants nés de mères non diagnostiquées en prénatal ;
- en postnatal, lors des consultations vaccinales incluant le vaccin anti-VHB en routine, les enfants nés de mères infectées par le VIH doivent avoir un dépistage virologique par PCR *via* l'utilisation de papiers buvard ou de technologies *point of care* à partir de six semaines de vie, puis un diagnostic définitif à la fin de l'allaitement maternel le cas échéant. Cette visite postnatale permet donc une synergie des interventions de lutte contre le VIH et le VHB.

Ainsi, l'intégration des services VHB aux programmes existants de PTME du VIH pourrait être étendue pour fournir des soins aux femmes enceintes infectées par le VHB. Plusieurs programmes ont ainsi proposé une approche intégrée de ces services et sont en cours d'évaluation en Afrique du Sud, en Asie et en région Pacifique [15-17]. En Afrique du Sud, une modélisation estime que les efforts conjugués de vaccination et de PTME du VHB peuvent réduire considérablement la prévalence dans la population d'ici 2030, de sorte qu'un impact majeur sur la santé publique est possible. Toutefois, la prévalence des porteurs positifs pour l'AgHBe diminuera plus lentement, ce qui représente un réservoir de population persistant [17].

Conclusion

Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour renforcer la mise en œuvre des stratégies de santé publique visant à réduire les TME du VIH et du VHB, en particulier en Afrique. Le déploiement du vaccin prophylactique du VHB incluant la vaccination à la naissance et des interventions renforcées pour la PTME du VHB sont la pierre angulaire de la stratégie d'élimination. Les goulots d'étranglement qui incluent la pauvreté, la stigmatisation et un faible accès à la prévention, au diagnostic et au traitement du VIH et du VHB sont les mêmes pour les deux virus. À ce titre, une évaluation coût-efficacité des programmes intégrant les services de PTME du VIH et du VHB doit être conduite dans les différents contextes épidémiques. Avec l'adoption appropriée des politiques de vaccination à la naissance et l'élargissement des programmes de PTME intégrant de façon synergique les services VIH et VHB, il est possible d'éliminer la TME du VHB à l'échelle mondiale et de réduire considérablement celle du VIH. Faire de telles améliorations pour relever ce défi nécessite un plaidoyer et un engagement politique global.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Howell J, Lemoine M, Thursz M. Prevention of materno-foetal transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa: The evidence, current practice and future challenges. *J Viral Hepat* 2014;21:381-96.

[2] Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, *et al.* The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Biol Sci* 1993;253:197-201.

[3] Zhou YH. Global prevalence of hepatitis B virus infection and prevention of mother-to-child transmission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:598.

[4] Pol S, Jourdain G. Prevention of the mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Liver Int* 2018;38:1177-8.

[5] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: WHO, 2017. 83 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[6] Wilson P, Parr JB, Jhaveri R, *et al.* Call to action: Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B in Africa. *J Infect Dis* 2018;217:1180-3.

[7] Bodo B, Malande OO. Delayed introduction of the birth dose of hepatitis B vaccine in EPI programs in East Africa: A missed opportunity for combating vertical transmission of hepatitis B. *Pan African Med J* 2017;27(Suppl 3):19.

[8] Wang L, Li J, Chen H, *et al*. Hepatitis B vaccination of newborn infants in rural China: Evaluation of a village-based, out-of-cold-chain delivery strategy. *Bull World Health Organ* 2007;85:688-94.

[9] Organisation mondiale de la santé. Stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale, 2016-2021. Genève : OMS, 2016. 55p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/fr/

[10] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[11] Polaris Observatory C. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:383-403.

[12] Spearman CW, Afihene M, Ally R, *et al*. Hepatitis B in sub-Saharan Africa: Strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:900-9.

[13] World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition. Geneva: WHO, UNAIDS; 2016. 480 p. [Internet] http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/

[14] UNICEF. For every child, end AIDS: Seventh Stocktaking Report, 2016. New York, USA: UNICEF; 2016. 92 p. [Internet] https://www.unicef.org/publications/index_93427.html

[15] World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Regional action plan for viral hepatitis in the Western Pacific 2016-2020: A priority action plan for awareness, surveillance, prevention and treatment of viral hepatitis in the Western Pacific Region. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2016. 33 p. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/208337

[16] Zhang L, Tao Y, Woodring J, *et al.* Integrated approach for triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, hepatitis B and syphilis is highly effective and cost-effective: an economic evaluation. *Int J Epidemiol* 2019;48:1327-39.

[17] McNaughton AL, Lourenco J, Hattingh L, *et al.* HBV vaccination and PMTCT as elimination tools in the presence of HIV: Insights from a clinical cohort and dynamic model. *BMC Med* 2019;17:43.

Hépatite delta

Coordination : Anders Boyd

Épidémiologie

Anders Boyd

Le virus de l'hépatite D (VHD) a été découvert dans les années 1970, lors d'une enquête épidémiologique en Italie menée auprès de patients atteints d'hépatite fulminante [1]. Une grande partie de ces patients étaient porteurs d'un nouvel antigène « delta » associé à des anticorps « delta » et à une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Une recherche plus approfondie a montré que les patients avaient été infectés par un virus « défectif » nommé VHD incapable de se répliquer sans que l'hôte soit également infecté par le VHB.

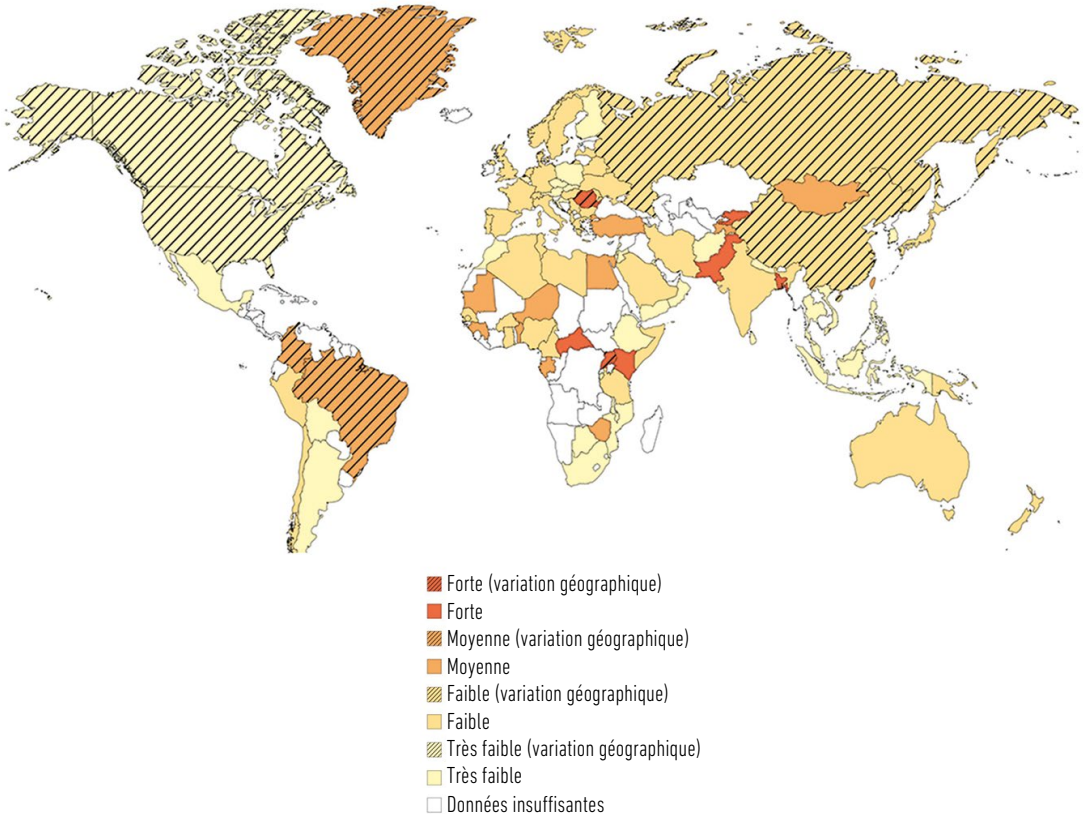
Prévalence

On estime entre 15 et 75 millions le nombre de personnes infectées par le VHD dans le monde, essentiellement en Asie, Afrique subsaharienne et Amazonie [2,3]. Ces estimations proviennent essentiellement d'études de séroprévalence menées auprès de populations porteuses de l'antigène HBs (AgHBs) ou à haut risque d'infection par le VHB. Du fait des difficultés techniques de quantification, la réplication du VHD, témoin d'une infection active, a rarement été mesurée dans le cadre d'études épidémiologiques. Les estimations de prévalence sont donc très difficiles à extrapoler au niveau global et le nombre de personnes ayant une hépatite D active ne peut être qu'approché.

La séroprévalence du VHD est souvent élevée dans les régions à haute prévalence du VHB (*figure 1*). Dans les régions endémiques, particulièrement en Asie et Afrique subsaharienne, cette séroprévalence est estimée à environ 1 à 2 % de la population générale, soit 5 à 25 % des personnes AgHBs positives [3,4]. Toutefois, la grande variation des estimations de séroprévalence dans ces études suggère que l'endémicité du VHD est très localisée. Ainsi, les pays les plus touchés par le VHD en Afrique subsaharienne sont situés en Afrique de l'Ouest et centrale, alors qu'en Afrique de l'Est et du Sud la séroprévalence du VHD est très faible [4]. Dans les pays non endémiques (Europe, Amérique du Nord, Australie et Japon), la séroprévalence du VHD est plus élevée dans certaines populations à risque (notamment les usagers de drogues par voie intraveineuse, les personnes ayant des rapports sexuels non protégés fréquents, etc.) [5]. Puisque la prévalence est parfois très élevée chez les patients co-infectés par le VHB, il est fortement recommandé de rechercher les anticorps anti-VHD chez tous les patients porteurs de l'AgHBs.

En Europe, une diminution progressive de la séroprévalence du VHD a été observée ces trois dernières décennies chez les personnes porteuses de l'AgHBs, due pour l'essentiel à l'augmentation du dépistage des infections VHB et VHD, à l'implémentation de programmes de prévention (échange de seringue, santé sexuelle, vaccination contre l'hépatite B) et à une amélioration considérable des conditions sanitaires [1]. Cette réduction de la prévalence du VHD a toutefois surtout été observée chez les jeunes adultes, et non dans la population plus âgée. Par ailleurs, certains pays (Allemagne et Grande-Bretagne) n'ont pas observé cette diminution de séroprévalence du VHD, probablement en lien avec l'arrivée de migrants provenant de régions de haute endémicité et déjà infectés par le VHD avant leur arrivée en Europe [6].

Figure 1 Séroprévalence du virus de l'hépatite D (VHD) dans le monde en 2017



Séroprévalence du VHD relative chez les individus porteurs de l'antigène AgHBs.
« Variation géographique » indique le fait qu'il existe une variation géographique au sein d'un pays.
Figure adaptée de Hughes et al., Lancet *2011 et Stockdale* et al., Lancet Global Health*, 2017.*

Transmission

Les voies de transmission du VHD sont très proches de celles du VHB [1,5,6]. La transmission s'effectue principalement par voie parentérale, après exposition à du sang ou d'autres liquides biologiques, et seule une quantité minime de virus est nécessaire pour transmettre l'infection. La distribution des modes de transmission varie selon les zones géographiques. Dans les pays à faible endémicité, l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et les rapports sexuels à haut risque sont les principales causes d'infection. Dans les pays à forte endémicité, il semble que le mode de transmission soit majoritairement intrafamilial, mais les facteurs de transmission du VHD dans certaines régions endémiques, surtout en Afrique subsaharienne, restent méconnus [4]. La transmission par voie materno-fœtale a été rarement documentée.
Les voies de transmission du VHD se superposent à celles des autres infections virales chroniques, en particulier celles du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les tri-infections (VIH-VHB-VHD ou VHB-VHC-VHD) et quadri-infections (VIH-VHB-VHC-VHD) surviennent souvent chez des individus porteurs d'anticorps anti-VHD [7], et il est donc conseillé de dépister ces derniers pour les anticorps anti-VHC et anti-VIH.

Épidémies

Plusieurs épidémies d'infection VHD aiguë ont été identifiées au cours des années 1980 et 1990 en Russie, au Japon et en Centrafrique, avec un taux de mortalité élevé [6]. Une étude phylogénétique menée en Centrafrique avait montré que l'épidémie n'était pas due à une seule souche virale mais à plusieurs variantes [8]. Actuellement, des épidémies d'infection VHD aiguë continuent à être identifiées dans plusieurs régions en Amérique latine et en Asie centrale et restent pour la plupart localisées [6].

Prévention

La vaccination contre le VHB est l'outil principal pour prévenir l'infection par le VHD. Chez les individus infectés par le VHB, il n'existe pas de moyen de prévention contre la transmission du VHD et il est donc conseillé d'éviter les sources d'exposition au virus, notamment les rapports sexuels à risque et l'usage de drogues intraveineuses [5].
Selon une modélisation basée sur l'épidémiologie observée en Chine [9], la vaccination contre le VHB des nouveau-nés et des adultes non-immunisés est l'outil principal permettant de diminuer la séroprévalence du VHD. En effet, le traitement actuel contre le VHD (l'interféron) ne menant à une guérison (suppression virale à long terme) que dans 15 % des cas, il ne peut pas avoir d'effet majeur sur la séroprévalence. Même avec les nouveaux traitements en cours de développement, qui devraient se montrer nettement plus efficaces et mener à un taux de guérison supérieur, permettant de réduire notablement le risque de transmission secondaire, la vaccination contre le VHB continuera à avoir un impact prépondérant sur la diminution de la prévalence du VHD.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Rizzetto M. Hepatitis D virus: Introduction and epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:a021576.

[2] Farci P. Delta hepatitis: An update. *J Hepatol* 2003;39(suppl1):S212-9.

[3] Chen HY, Shen DT, Ji DZ, *et al.* Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2018;pii:gutjnl-2018-316601.

[4] Stockdale AJ, Chaponda M, Beloukas A, *et al.* Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e992-e1003.

[5] Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31-40.

[6] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.

[7] Boyd A, Lacombe K, Miailhes P, *et al.* Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010;17:65-76.

[8] Komas NP, Ghosh S, Abdou-Chekaraou M, *et al.* Hepatitis B and hepatitis D virus infections in the Central African Republic, twenty-five years after a fulminant hepatitis outbreak, indicate continuing spread in asymptomatic young adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006377.

[9] Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One* 2014;9:e110143.

Caractéristiques virologiques du VHD

Ségolène Brichler

Classification

Le virus de l'hépatite delta (VHD) n'a pas de position taxonomique précise. Il s'agit d'un virus dit « défectif », satellite du VHB, appartenant au genre *Deltavirus* et dont l'origine reste controversée [1-4].

Particule virale

Le VHD est un petit virus de 35 à 37 nm de diamètre (*figure 1a*). Son enveloppe est celle du VHB, c'est-à-dire une bicouche phospholipidique comprenant les trois glycoprotéines de surface notées HBs : la petite protéine (S-HBs), la protéine moyenne (M-HBs) et la grande protéine (L-HBs). L'enveloppe virale entoure la ribonucléoprotéine (RNP) delta, structure sphérique de 19 nm de diamètre. Chaque RNP contient environ 70 molécules d'antigène delta (AgHD).

Le génome VHD est un ARN circulaire monocaténaire de polarité négative [5], qui adopte une structure secondaire pseudo double brin. D'une taille d'environ 1 680 bases, c'est le plus petit génome décrit de virus infectant l'être humain. Il n'a pas d'homologie avec le génome du VHB. L'unique cadre ouvert de lecture est situé sur l'antigénome, un intermédiaire de réplication de même taille que l'ARN génomique. Il code l'AgHD, qui existe sous deux isoformes protéiques : la petite protéine de 24 kDa (s-HDAg ou p24) et la grande protéine de 27 kDa (L-HDAg ou p27) (*figure 1b*).

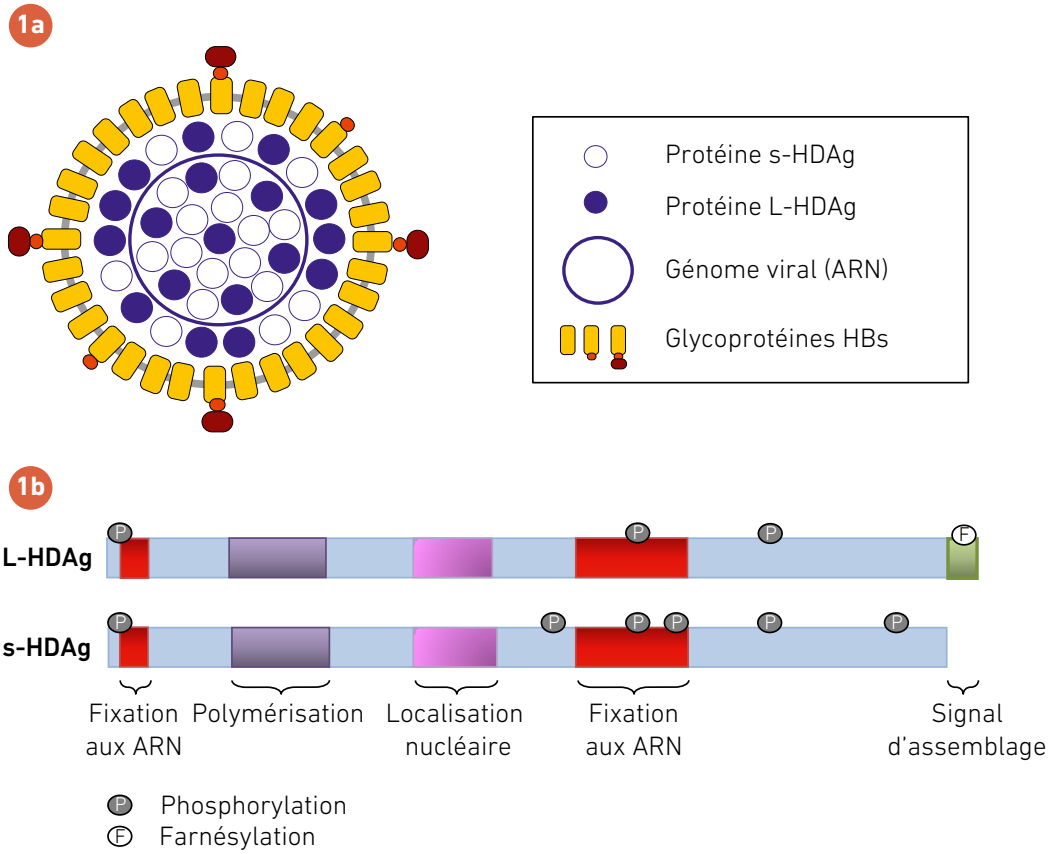
Cycle de réplication

Le VHD est un virus défectif : la réplication de son génome et la formation des RNP sont autonomes (indépendantes de celle du VHB), mais la sortie des virions matures ainsi que leur infectiosité dépendent de la présence des protéines de surface du VHB. Le génome du VHD ne codant pas pour une polymérase virale, sa réplication est assurée par les enzymes cellulaires.

Les hépatocytes humains constituent les cellules cibles du VHD (comme le VHB) et le lieu de la réplication virale [6]. L'entrée virale est similaire à celle du VHB, et dépend de l'interaction entre les protéines d'enveloppe du VHB et des molécules exprimées à la surface des hépatocytes : molécules de protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG) pour l'adsorption, puis un récepteur spécifique, le NTCP, pour la pénétration. Le NTCP est un transporteur d'acides biliaires exprimé à la membrane basolatérale des hépatocytes différenciés.

La réplication du génome du VHD s'effectue dans le noyau des hépatocytes par des ARN polymérases cellulaires (paradoxalement ADN-dépendantes), ce qui constitue une exception dans la réplication des virus à ARN. La réplication du VHD est très efficace et conduit à l'accumulation de près de 300 000 copies d'ARN génomique par cellule. Lors des étapes précoces du cycle viral, seule la protéine s-HDAg est synthétisée. Elle

Figure 1 La particule virale du VHD



1a. Structure schématique de la particule virale (35-37 nm). Elle est constituée d'un génome ARN monocaténaire circulaire de polarité négative, protégé par les protéines VHD (AgHD, sous deux formes, s-HDAg et L-HDAg). L'enveloppe est constituée de protéines de surface du VHB (AgHBs).
1b. Domaines fonctionnels et sites de modifications post-traductionnelles de s-HDAg et L-HDAg.

s'accumule dans le noyau et active la réplication du génome viral. Après quelques jours, la protéine L-HDAg est synthétisée, ce qui permet de passer à l'étape d'assemblage de la RNP. Celle-ci sera entraînée vers le réticulum endoplasmique après la modification de L-HDAg par une farnésyl-transférase cellulaire. Lors de la multiplication du VHB, 1 000 à 100 000 fois plus d'enveloppes vides (sphères et filaments contenant les protéines HBs) sont produites par rapport aux particules infectieuses. L'interaction de la RNP delta avec les protéines de surface du VHB présentes dans la paroi du réticulum endoplasmique permet la synthèse des particules virales matures qui sont ensuite sécrétées comme les particules vides de VHB. L'enveloppement du VHD est très efficace et conduit à la libération de 10^{10} à 10^{11} virions delta par millilitre.
En conséquence, l'infection par une particule VHD d'un hépatocyte non infecté par le VHB conduit à une infection abortive.

Diversité génétique

Comme la plupart des virus à ARN, le VHD présente une grande variété génétique. Cette évolution est liée aux erreurs de la polymérase lors de la réplication et à la pression de

sélection immunitaire. Par ailleurs, d'autres facteurs comme les recombinaisons génétiques au cours d'infections mixtes peuvent également favoriser la diversité génétique. À l'heure actuelle, huit génotypes constituent le genre *Deltavirus* (VHD-1 à VHD-8) [7]. La classification en génotypes repose sur une similarité dans la séquence nucléotidique complète > 80 % au sein d'un même génotype. Très récemment, l'analyse d'un grand nombre de séquences nucléotidiques complètes a permis de mettre en évidence l'existence de deux à quatre sous-génotypes au sein de la plupart des génotypes.
Comme pour le VHB, les génotypes du VHD présentent aussi une distribution géographique caractéristique. Le génotype VHD-1 est ubiquitaire. Il concerne la majorité des souches d'Europe, du pourtour méditerranéen, d'Amérique du Nord, mais aussi certaines souches de Russie, d'Afrique, d'Asie ou du Pacifique. Les génotypes VHD-2 et 4 ne sont présents qu'au Japon, à Taïwan et en Yakoutie (Sibérie). Le génotype VHD-3, le plus divergent, est cantonné au Nord de l'Amérique du Sud. Les génotypes VHD-5 à 8 sont retrouvés en Afrique subsaharienne, mais aussi en Europe (du fait des flux migratoires). Le VHD-5 est plutôt présent chez les patients d'Afrique de l'Ouest, tandis que les autres génotypes sont présents en Afrique centrale. Récemment, quelques souches de VHD-8 ont été isolées chez des patients brésiliens n'ayant jamais voyagé, ce qui pourrait laisser penser qu'elles ont été introduites dans le Nouveau Monde lors du commerce des esclaves entre les XVII^{e} et XIX^{e} siècles.

Diagnostic virologique

Selon plusieurs recommandations internationales [8,9], tout individu porteur de l'AgHBs doit faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHD, au moins une fois au cours de son suivi (idéalement au moment de sa prise en charge). Ce dépistage doit être renouvelé de façon périodique chez les personnes à risque d'infection (toxicomanie, multipartenariat sexuel…) ou en en cas de cytolyse inexpliquée.
Il repose sur la recherche d'anticorps (Ac) totaux anti-VHD dans le sérum des individus, par des techniques de type ELISA (*tableau 1*). La spécificité des tests commerciaux de dépistage varie de 95 à 100 % selon les études (risque de faux positif en cas de résultat très faiblement positif) [10]. Chez un patient avec une sérologie positive, on recherche une réplication virale active par mesure de la charge virale VHD plasmatique par RT-PCR quantitative. Cette analyse a longtemps été réservée à quelques laboratoires utilisant des techniques « maison » non standardisées et de qualité variable [11]. Un standard international de quantification est maintenant disponible et permet un rendu standardisé des résultats en UI/mL. Des techniques commerciales avec de bonnes performances commencent à être diffusées [12]. En pratique, on observe encore de grandes disparités entre les différents laboratoires et il est souhaitable que les patients soient suivis dans des laboratoires utilisant une technique de quantification de l'ARN viral validée par des contrôles de qualité internationaux et, si possible, dans le même laboratoire.
En cas d'impossibilité d'avoir recours à une PCR quantitative, une évaluation qualitative de la réplication virale (PCR positive ou négative) sera utile. On peut également rechercher la présence des IgM anti-VHD spécifiques. Celles-ci persistent généralement en cas d'infection chronique réplicative, et ne sont donc pas uniquement un marqueur d'infection aiguë. Cette persistance n'est cependant pas absolue, notamment chez les patients africains. Dans une étude menée en Mauritanie, 15/42 (35 %) patients avec IgM

négatives présentaient une réplication virale [13]. Par conséquent, la charge virale VHD doit être privilégiée par rapport à la recherche des IgM anti-VHD.

Tableau 1 Évolution des marqueurs B et delta dans les différentes phases de l'infection par le VHD

Marqueurs	Évolution de l'infection VHD				
	Phase aiguë		Chronicité	Guérison VHD	Guérison VHB-VHD
	Co-infection	Surinfection			
AgHBs	+	+	+	+	-
Ac totaux anti-HBc	+	+	+	+	+
IgM anti-HBc	+	-	-	-	-
Ac totaux anti-VHD	+/-	+/-	+	+	+
IgM anti-VHD	+/-	+/-	+/-	-	-
ARN VHD	+	+	+	-	-

+ : marqueur présent ; - : marqueur absent ; +/- : marqueur inconstant.

Dans un contexte d'hépatite aiguë, où la sérologie VHD peut être encore négative, il est légitime de demander d'emblée une détection du génome viral par RT-PCR. L'AgHD est un marqueur précoce d'une infection delta aiguë, mais sa fugacité rend sa recherche par test ELISA peu utile en pratique clinique. Dans le foie, si une biopsie hépatique est pratiquée, la détection des AgHD dans le noyau des hépatocytes est un bon marqueur de l'infection virale, mais ce test n'est pas pratiqué en routine.
Le bilan virologique pour le VHB doit également être complet. La présence concomitante d'IgM anti-HBc, dans un contexte d'hépatite aiguë, orientera vers une co-infection. La co-infection chronique VHB-VHD s'accompagne généralement d'une répression de l'expression des marqueurs VHB : charge virale VHB indétectable ou faible (< 3 log UI/mL), antigène HBe négatif. Les mécanismes sous-jacents restent mal connus.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Taylor J, Pelchat M. Origin of hepatitis delta virus. *Future Microbiol* 2010;5:393-402.

[2] Brazas R, Ganem D. A cellular homolog of hepatitis delta antigen: Implications for viral replication and evolution. *Science* 1996;274:90-4.

[3] Hetzel U, Szirovicza L, Smura T, *et al.* Identification of a novel deltavirus in *Boa constrictors*. *MBio* 2019;10. e00014-19.

[4] Wille M, Netter HJ, Littlejohn M, *et al.* A divergent hepatitis D-like agent in birds. *Viruses* 2018;10. E720.

[5] Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, *et al.* Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature* 1986;323:508-14.

[6] Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016;64(suppl1):S102-16.

[7] Le Gal F, Brichler S, Drugan T, *et al.* Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology* 2017;66:1826-41.

[8] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[9] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.

[10] Winter A, Letang E, Vedastus Kalinjuma A, *et al.* Absence of hepatitis delta infection in a large rural HIV cohort in Tanzania. *Int J Infect Dis* 2016;46:8-10.

[11] Le Gal F, Brichler S, Sahli R, *et al*. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483-94.

[12] Le Gal F, Dziri S, Gerber A, *et al.* Performance characteristics of a new consensus commercial kit for hepatitis D virus RNA viral load quantification. *J Clin Microbiol* 2017;55:431-41.

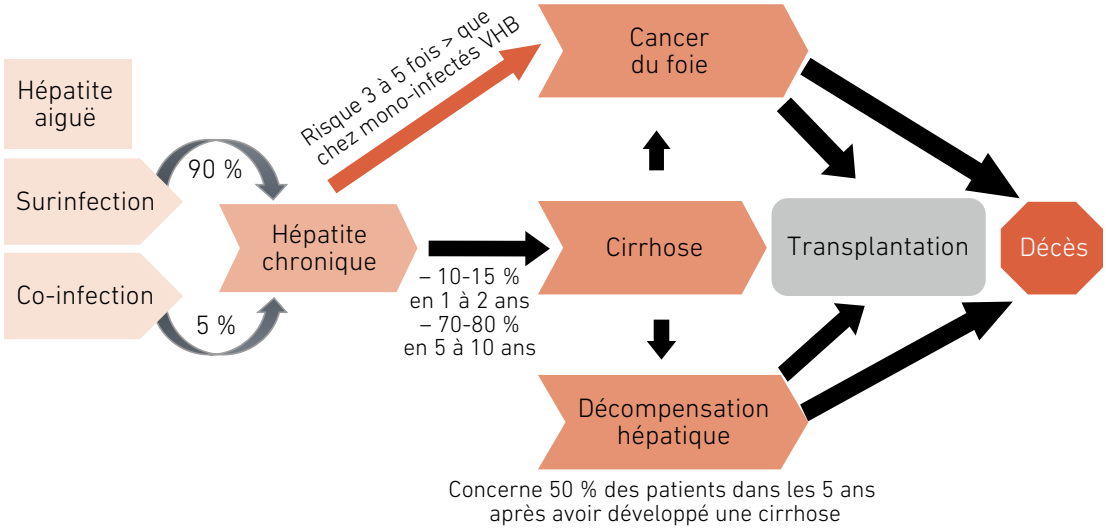
[13] Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, *et al.* Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: A cross sectional study. *J Infect* 2013;67:448-57.

Histoire naturelle et manifestations cliniques

Charles Béguelin

Deux scénarios sont possibles : soit la co-infection, où le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite D (VHD) sont transmis conjointement, soit la surinfection, lorsqu'un porteur du VHB est infecté par le VHD dans un deuxième temps. Dans les deux cas, une hépatite aiguë peut survenir et évoluer de façon très différente, allant d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à une hépatite fulminante. Dans le cas d'une co-infection, le devenir du VHD est lié à la réponse immunitaire au VHB, qui se traduit dans 95 % des cas par une élimination des deux virus chez l'adulte ; par contre, la surinfection évolue en infection chronique dans environ 90 % des cas [1] (*figure 1*).

Figure 1 Histoire naturelle de l'hépatite D



Hépatite aiguë

Le VHD étant un virus défectif dépendant de la synthèse de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), l'infection n'est possible qu'une fois les hépatocytes infectés par le VHB [2]. L'hépatite aiguë peut se présenter avec un pic unique ou être bi-phasique, en fonction de la quantité des deux virus, le premier pic étant dû au VHB [3]. Les signes cliniques de l'hépatite D aiguë sont identiques à ceux des autres hépatites virales et ne peuvent donc pas être distingués, hormis par le fait qu'ils sont souvent plus sévères, surtout lors de la surinfection [4,5]. Après une incubation de 3 à 7 semaines, des symptômes aspécifiques tels que fatigue, anorexie, léthargie et nausée apparaissent conjointement à l'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)). Cette phase est souvent suivie par une phase

ictérique, avec persistance de la fatigue et des nausées, ainsi que d'une augmentation de la bilirubinémie. Finalement, les patients entrent dans une phase de convalescence, marquée soit par la disparition des deux virus soit par un passage à la chronicité.
Dans certains cas, surtout lors de surinfection, une hépatite fulminante peut survenir, résultant en une insuffisance hépatocellulaire aiguë menant à un déficit multi-organique [6]. Plus de la moitié des cas d'hépatite fulminante chez les porteurs AgHBs positifs sont liés au VHD [7]. Celle-ci se manifeste initialement par une fatigue, des nausées ainsi qu'un ictère, et est suivie par la phase d'insuffisance hépatocellulaire avec coagulopathie et encéphalopathie hépatique, au cours de laquelle peut s'installer un état de confusion, voire un coma. L'évolution du tableau clinique est rapide, en général en 2 à 10 jours. Avant l'existence de la transplantation hépatique, la mortalité de l'hépatite fulminante atteignait 80 %.

Hépatite chronique et complications à long terme

Lors d'une surinfection par le VHD, 90 % des porteurs du VHB vont développer une hépatite D chronique. C'est la forme d'hépatite virale chronique la plus sévère et qui progresse le plus rapidement, aboutissant à une cirrhose dans 70 à 80 % des cas en seulement 5 à 10 ans. Dans 10 à 15 % des cas, l'évolution peut même être encore plus rapide et aboutir à une cirrhose au bout de 1 à 2 ans [8]. La probabilité de développer une cirrhose est 3 fois plus élevée chez les patients co-infectés avec le VHD que chez les patients mono-infectés par le VHB [9]. Chez les patients co-infectés avec le VIH cette probabilité est même 5 fois plus élevée [10]. Une fois la cirrhose établie, le devenir du patient dépend de l'évolution vers la décompensation hépatocellulaire ou le carcinome hépatocellulaire (CHC). La décompensation hépatique est la complication la plus fréquente : de 15 à 80 % des patients en présentent au moins un épisode sur un suivi de 5 ans, ce qui est nettement plus élevé que chez les patients mono-infectés VHB [11-13].
Le VHD est un facteur de risque indépendant pour le développement du CHC, ce risque étant 2 à 6 fois plus élevé que chez les patients mono-infectés avec le VHB, et encore plus élevé chez les patients VIH positifs [9,10]. Même si la cirrhose est le facteur de risque majeur pour le développement du CHC, il subsiste à l'heure actuelle des incertitudes sur les propriétés oncogéniques intrinsèques du VHD.
La présentation clinique de l'infection VHD chronique est très variable, les patients pouvant être asymptomatiques ou présenter des symptômes généraux tels que la fatigue et l'anorexie. Plus tard apparaissent les complications classiques liées à la cirrhose, telles que l'hypertension portale, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique, et finalement le CHC. Comme pour les autres patients cirrhotiques, les scores *Model of end stage Liver Disease* et *Child-Pugh* peuvent être appliqués afin d'évaluer le risque de complication à long terme. La plupart des patients ont des ALAT et ASAT légèrement élevées qui fluctuent au cours du temps. Seuls les patients avec une virémie VHD détectable ont une maladie évolutive, et le taux de virémie VHD semble avoir un impact majeur sur l'évolution de la maladie hépatique [10,14]. Les facteurs conduisant à une suppression de la virémie ne sont pas connus à l'heure actuelle, mais la proportion de patients avec une sérologie positive qui a une virémie VHD détectable varie de 30 à 60 % selon les études.

Dominance virale et génotypes

En règle générale, le VHD domine le VHB, résultant en une virémie basse du VHB, et 70 à 90 % des patients ont un antigène de l'hépatite B « e » négatif [15,16]. Dans les cohortes européennes, beaucoup d'entre eux ont aussi une sérologie positive pour le virus de l'hépatite C (VHC), du fait qu'une grande partie de ces patients a été infectée lors de consommation de drogue par voie intraveineuse. Là encore, le VHD est dominant et tant le VHB que le VHC sont supprimés ou ont des virémies très basses [10,15]. La relation entre le génotype et l'histoire naturelle de la maladie est difficile à interpréter en raison de résultats divergents selon les études. Compte tenu du caractère satellite de l'infection par le VHD, le génotype du VHB auxiliaire pourrait également exercer une influence. Le VHB étant souvent supprimé en cas de co-infection avec le VHD, le génotype du VHB ne peut en général pas être facilement déterminé, rendant une corrélation difficile.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] Niro GA, Gravinese E, Martini E, *et al.* Clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers of hepatitis delta antibodies. *Liver* 2001;21:254-9.

[2] Rizzetto M, Canese MG, Arico S, *et al.* Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.

[3] Purcell RH, Satterfield WC, Bergmann KF, *et al*. Experimental hepatitis delta virus infection in the chimpanzee. *Prog Clin Biol Res* 1987;234:27-36.

[4] Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, *et al.* Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: Indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985;151:925-8.

[5] Smedile A, Farci P, Verme G, *et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2:945-7.

[6] Raimondo G, Longo G, Squadrito G. Exacerbation of chronic liver disease due to hepatitis B surface antigen after delta infection. *BMJ* 1983;286:845.

[7] Saracco G, Macagno S, Rosina F, *et al*. Serologic markers with fulminant hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epidemiologic and clinical survey. *Ann Intern Med* 1988;108:380-3.

[8] Rizzetto M, Verme G, Recchia S, *et al.* Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983;98:437-41.

[9] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, *et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-38.

[10] Beguelin C, Moradpour D, Sahli R, *et al.* Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol* 2017;66:297-303.

[11] Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, *et al.* Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: A 13-year prospective study. *J Hepatol* 2013;59:949-56.

[12] Fernandez-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, *et al.* Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2014;58:1549-53.

[13] Fattovich G, Giustina G, Christensen E, *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-6.

[14] Romeo R, Foglieni B, Casazza G, *et al*. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9:e92062.

[15] Heidrich B, Deterding K, Tillmann HL, *et al*. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe. *J Viral Hepat* 2009;16:883-94.

[16] Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, *et al.* Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000;32:1106-10.

Traitement et suivi

Charles Béguelin

Évaluation de la fibrose

L'indication à débuter un traitement antiviral, ainsi que les modalités du suivi, dépendent de plusieurs éléments cliniques et morphologiques, dont la fibrose hépatique est l'un des plus importants [1]. La biopsie hépatique a été la méthode de référence pendant des années, permettant la classification du degré de fibrose selon le score semi-quantitatif de METAVIR. Cependant, cette technique présente des inconvénients, comme les risques péri-interventionnels, une variation interpersonnelle de l'interprétation et un caractère invasif qui la rendent difficile à utiliser pour un suivi rapproché. Plusieurs autres méthodes, non invasives, ont été développées pour l'évaluation de la fibrose hépatique, dont la mesure de l'élastométrie par Fibroscan® et différents scores basés sur des marqueurs sanguins. Le seuil de détection de la fibrose significative (F2-F4) à l'élastométrie varie selon le type d'hépatite virale et n'a pas été validé pour l'hépatite D chronique. Une étude a récemment été menée pour tenter de valider les scores non invasifs basés sur les marqueurs sanguins utilisés pour les autres hépatites chroniques (APRI, FIB-4, etc.), sans parvenir à établir qu'un de ces scores corrélait avec le stade de fibrose dans l'hépatite D chronique [2,3]. Un nouveau score spécifique, le *Delta Fibrosis Score* (DFS) basé sur l'âge, l'albuminémie, la gamma-GT et la cholinestérase, a été développé dans une cohorte européenne de patients infectés avec un génotype 1 [2]. Les résultats d'études de validation de ce score et de son adaptation pour d'autres régions ne sont pas encore disponibles [4].

Ainsi, il n'existe à ce jour pas de techniques non-invasives validées pour mesurer le stade de la fibrose hépatique dans l'hépatite D chronique, et la biopsie hépatique reste l'outil diagnostique le plus important.

Objectif du traitement

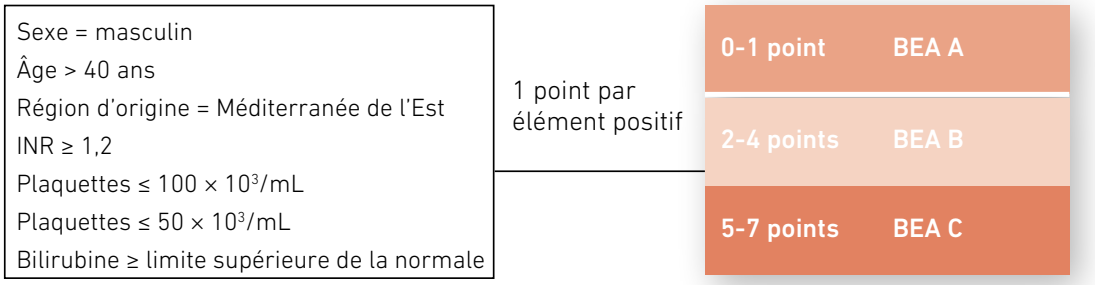
Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique et, par conséquent, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC). Pour atteindre cet objectif, une suppression de la réplication du VHD est primordiale. La négativation de l'AgHBs permettrait de garantir l'éradication du VHD au long terme, mais cet événement reste rare avec les médicaments disponibles actuellement [5]. Les différences entre régimes de traitement utilisés et l'absence de standardisation de la mesure de la virémie VHD (méthode et intervalles de mesures) rendent la comparaison des résultats des études publiées difficile et l'élaboration de recommandations délicate. La réponse virologique soutenue (RVS), avec une virémie VHD indétectable 24 semaines après la fin du traitement, ne semble pas être un objectif de traitement optimal puisque, parmi les 20 à 30 % de patients atteignant cette RVS, la moitié connaîtront un rebond virologique pendant un suivi de 5 ans [6]. Néanmoins, ces derniers semblent avoir un risque de

complication hépatique réduit malgré le rebond virologique, raison pour laquelle la RVS reste un objectif accepté et utilisé dans les études cliniques.
Une RVS n'étant que rarement atteinte, la diminution du taux de virémie VHD pendant le traitement reste l'objectif le plus réaliste. En effet, plusieurs études ont montré que le taux de virémie VHD est directement corrélé à la progression vers la cirrhose et le CHC et qu'une diminution de la virémie VHD > 2 log est associée à une diminution de la mortalité à long terme [7,8].

Quand débuter un traitement ?

Il n'existe pas de recommandations claires quant au meilleur moment pour initier un traitement. Il est communément admis qu'un traitement doit être envisagé chez tout patient ayant une réplication active du VHD, une activité de la maladie hépatique (définie comme une élévation des transaminases et/ou une hépatite chronique histologique) et sans contre-indication à l'interféron. En cas de fibrose avancée, un traitement précoce est également recommandé. Récemment, le score *Baseline-Event Anticipation* (BEA) a été développé pour guider le clinicien dans l'indication d'un début de traitement [9]. Il est basé sur l'âge, le sexe, la région d'origine, la bilirubinémie, les plaquettes et l'INR. Les patients avec un score B ou C ont un risque de 9 à 25 fois plus élevé de développer des complications hépatiques par rapport aux patients avec un score A, et devraient en conséquence débuter un traitement contre le VHD (*figure 1*).

Figure 1 Calcul du score *Baseline-Event Anticipation* (BEA)



Quel traitement ?

Les options thérapeutiques pour l'hépatite D chronique restent très limitées. Le VHD utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte pour sa réplication, il est difficile d'identifier une cible spécifique au virus sans risquer une toxicité pour l'organisme. Comme la réplication du VHD et la production d'AgHBs ne dépendent pas de la transcriptase inverse du VHB, les analogues nucléosidiques et nucléotidiques (entécavir, ténofovir, lamivudine) utilisés contre le VHB ne sont pas actifs contre le VHD [10-12]. Depuis 1977, le traitement de l'hépatite D chronique repose sur l'injection sous-cutanée hebdomadaire d'interféron-α pégylé (Peg-IFN α), avec un succès thérapeutique limité. Seules 25 % des personnes traitées atteignent une suppression de la charge virale VHD après 48 semaines de traitement, et 50 % de ces patients ont un rebond virologique dans les 5 ans qui suivent [6,13]. De plus, les effets secondaires sont très fréquents. La combinaison avec un analogue nucléos(t)idique ou la ribavirine et la prolongation du traitement jusqu'à 96 semaines ne

permettent pas d'amélioration significative de la RVS [13-15]. Les données concernant la réponse au traitement selon le stade de la maladie hépatique sont contradictoires : dans les deux études HIDIT comparant le traitement par Peg-IFN α avec ou sans ténofovir, la réponse au traitement était identique, voire meilleure, chez les patients avec une hépatopathie avancée ou une cirrhose compensée que chez ceux qui n'en avaient pas. En revanche, dans une étude rétrospective, le traitement était nettement moins efficace chez les patients avec une cirrhose, plaidant pour un début de traitement précoce [8].
Sur la base de ces données, la recommandation actuelle est d'un traitement d'un an par Peg-IFN α comme traitement de choix de l'hépatite D chronique [16]. À ce jour, cependant, il n'y a pas de ligne directrice claire pour l'arrêt du Peg-IFN α. Chez les patients ayant atteint une diminution de la virémie VHD > 2 log ou ceux avec un rebond après l'arrêt du traitement, une prolongation ou reprise du traitement devrait être envisagée. Une suppression de la virémie VHD après 6 mois de traitement est un facteur prédictif positif pour une RVS, alors qu'une diminution de moins d'un log identifie les non-répondeurs.
Les analogues nucléos(t)idiques sont recommandés chez les patients avec une virémie VHB > 2000 UI/mL, chez tous les patients avec une maladie hépatique avancée et chez ceux qui sont co-infectés avec le VIH.
En cas de maladie hépatique décompensée (cirrhose décompensée et/ou CHC limité, c'est-à-dire remplissant les critères de Milan : un nodule de moins de 5 cm ou ≤ 3 nodules de moins de 3 cm), un traitement par Peg-IFN α est contre-indiqué et la transplantation hépatique représente une bonne option. Dans ce cas, la récidive de l'infection par le VHB, et par conséquent aussi par le VHD, peut être évitée de manière efficace grâce à une prophylaxie utilisant les immunoglobulines et les analogues nucléos(t)idiques.

Traitements du futur

Quarante ans après la découverte du VHD, deux nouvelles molécules sont entrées en 2019 dans des études de phase III : le lonafarnib et le bulévirtide (auparavant nommé Myrcludex-B). Une autre substance, le REP 2139, suivra également cette voie d'ici peu.
Le *lonafarnib* est une molécule qui inhibe l'assemblage du VHD en empêchant la farnésylation de la L-HDAg. De hautes doses de lonafarnib inhibent de façon importante la réplication du VHD, mais sont associées à des effets secondaires gastro-intestinaux importants [17]. Pour cette raison, le lonafarnib est donné à de petites doses, boosté par du ritonavir et également combiné avec un traitement de Peg-IFN α [18]. Dans LOWR HDV-2, après 24 semaines de traitement combiné, 89 % des patients avaient une diminution de la virémie VHD de > 2 log et 78 % avaient des transaminases dans la norme, mais seule une minorité avait une virémie indétectable et l'effet sur l'AgHBs semble minime. Une étude de phase III D-LIVR vient de débuter dans le but de recruter 400 patients qui seront randomisés dans trois bras : lonafarnib+ritonavir, lonafarnib+ritonavir+Peg-IFN α et un groupe contrôle avec ténofovir ou entecavir.
Le *bulevirtide* (MyrB) est une molécule qui inhibe l'entrée du VHB/VHD dans les hépatocytes en agissant sur la liaison entre l'AgHBs et le polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium (NTCP), nécessaire à l'entrée dans l'hépatocyte. Le MyrB est injecté une fois par jour en sous-cutané. Dans le dernier essai MYR-203, 40 à 60 % des patients avec une combinaison de MyrB et Peg-IFN α à différentes doses avaient une virémie VHD indétectable après 48 semaines de traitement. Le plus marquant était qu'une diminution de l'AgHBs a été observée chez 40 % des patients, que 27 % ont perdu leur AgHBs et 20 % ont même eu une séroconversion [19].

Le polymère d'acide nucléique (NAP) REP 2139 fait partie d'une nouvelle classe de médicaments qui semblent inhiber la sortie du VHD de la cellule mais dont le mécanisme d'action exact reste encore mal compris. Il s'injecte par voie intraveineuse une fois par semaine. Dans l'étude REP 301, 12 patients ont reçu une combinaison séquentielle de REP 2139+ Peg-IFN α pendant 48 semaines. Parmi ces 12 patients, 11 avaient une virémie VHD supprimée à la fin du traitement, 7 sont restés avec une virémie nulle 24 semaines après l'arrêt du traitement et 5 ont converti leur AgHBs [20].

Suivi au cours du traitement par Peg-IFN α

Il est recommandé d'effectuer au moins une fois par mois un hémogramme complet et la mesure de l'ALAT. La mesure des virémies VHB et VHD devrait être effectuée au début du traitement, puis tous les 3 mois durant le traitement. La détermination quantitative de l'AgHBs peut apporter des informations supplémentaires [21].

Suivi sans ou après traitement

Tous les patients nécessitent un dépistage strict du CHC, consistant en une échographie abdominale et une détermination de l'α-foetoprotéine tous les six mois. Une mesure des transaminases tous les 6 mois et de la virémie du VHD une fois par an est recommandée.
Les principales recommandations concernant la prise en charge de l'infection VHD sont résumées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 Prise en charge et traitement de l'hépatite D chronique

Évaluation de la fibrose hépatique
– La biopsie hépatique reste le *gold standard* – Les méthodes non invasives (Fibroscan® et scores) ne sont pas validées – Le *Delta Fibrosis Score* (DFS) peut être utilisé en Europe
Indication au traitement
– Réplication VHD et/ou hépatopathie active (transaminases ou histologie) – Traitement précoce en cas de fibrose avancée – Score BEA ≥ B
But du traitement
– Rémission virologique soutenue (RVS) = virémie VHD supprimée 24 semaines après arrêt du traitement – Diminution de la virémie VHD ≥ 2 log
Traitement
Peg-IFN α 180 µg 1×/semaine pour 48 semaines – Considérer prolongation si diminution de la virémie VHD ≥ 2 log – Considérer reprise si rebond après RVS ***Analogue nucléosidique*** si virémie VHB > 2 000 UI/mL, chez tous les patients avec une maladie hépatique avancée et chez les patients co-infectés avec le VIH

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.

[2] Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, *et al.* Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int* 2017;37:196-204.

[3] Takyar V, Surana P, Kleiner DE, *et al.* Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:127-38.

[4] Abbas M, Abbas Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D. *World J Hepatol* 2017;9:967-72.

[5] Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Sem Liver Dis* 2012;32:237-44.

[6] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, *et al.* Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60:87-97.

[7] Farci P, Roskams T, Chessa L, *et al.* Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: Regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:740-9.

[8] Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, *et al.* A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: A risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629-38.

[9] Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, *et al.* Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014;21:e154-63.

[10] Kabacam G, Onder FO, Yakut M, *et al.* Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis* 2012;55:645-50.

[11] Lau DT, Doo E, Park Y, *et al.* Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999;30:546-9.

[12] Beguelin C, Friolet N, Moradpour D, *et al.* Impact of tenofovir on hepatitis delta virus replication in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:1275-8.

[13] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, *et al.* Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-31.

[14] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): A randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:275-86.

[15] Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, *et al.* Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antiviral Therapy* 2005;10:721-6.

[16] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[17] Koh C, Canini L, Dahari H, *et al.* Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: A proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1167-74.

[18] Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, *et al.* Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018;67:1224-36.

[19] Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, *et al.* Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol* 2016;65:490-8.

[20] Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, *et al.* Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): A non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:877-89.

[21] Niro GA, Smedile A, Fontana R, *et al.* HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: On-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620-8.

Épidémiologie et prévention de l'hépatite C

Coordination : Linda Wittkop

Épidémiologie de l'hépatite C, données chiffrées

Cécile Brouard

L'amélioration des outils de diagnostic et de prise en charge, mais surtout la disponibilité croissante des antiviraux à action directe (AAD), rendent envisageable l'élimination de l'hépatite C à l'horizon 2030, même si l'hépatite C constitue encore un problème de santé publique important dans un certain nombre de pays [1].

Dans le monde

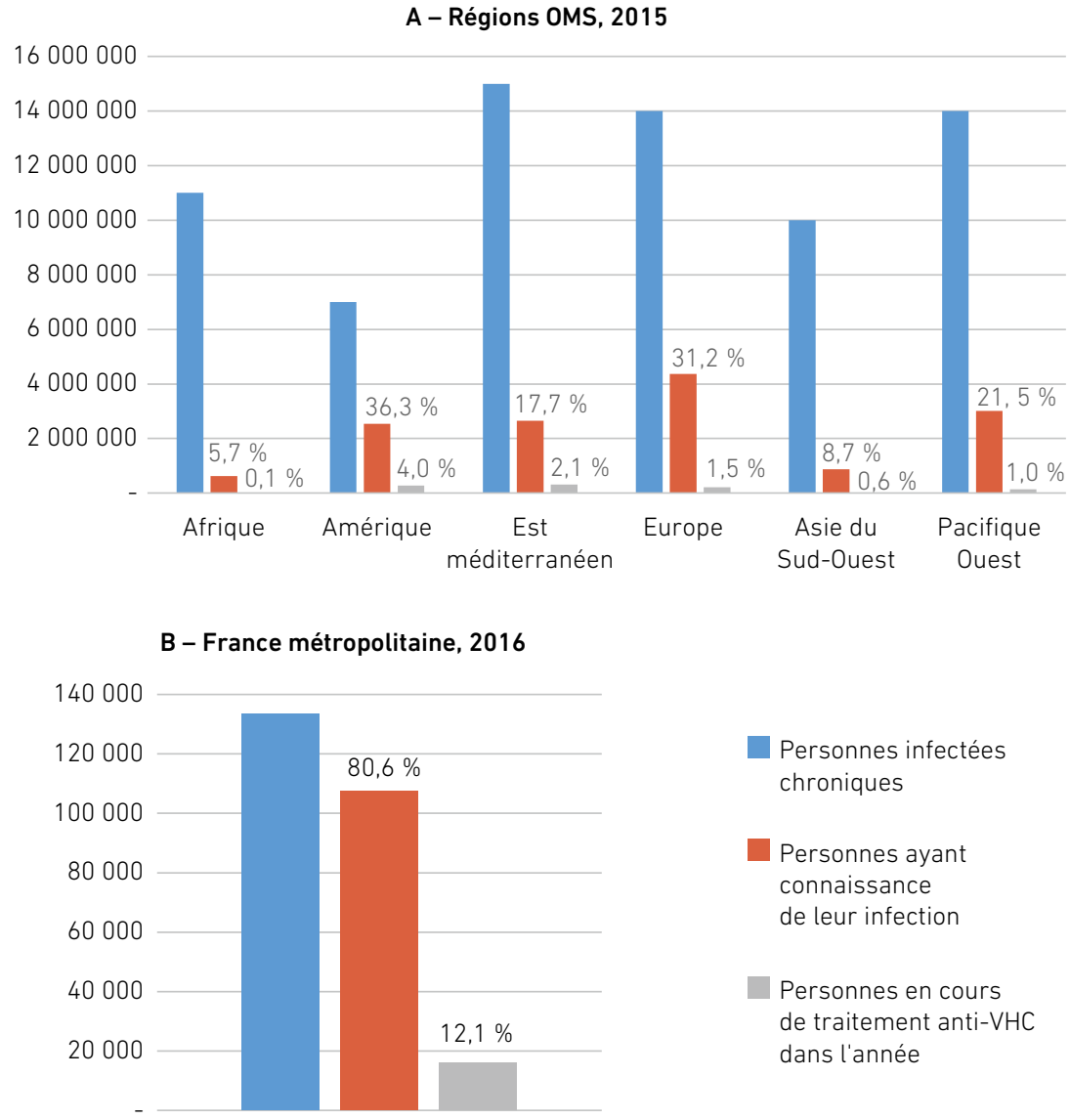
Fin 2015, on estime à 71 millions le nombre de personnes (intervalle d'incertitude (II) entre 95 % 62-79 millions) atteintes d'hépatite chronique C (ARN-VHC positif), soit 1,0 % (II) 95 % : 0,8-1,1) de la population mondiale. Le taux de prévalence varie selon les régions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de 0,5 % dans la région du Sud-Est asiatique à 1,5 % dans la région Europe et 2,3 % dans la région de l'Est méditerranéen, probablement en lien avec une hétérogénéité, selon les zones géographiques, des transmissions en milieu de soins et de l'usage de drogues par injection. Six pays concentrent plus de 50 % des personnes infectées : la Chine (9,8 millions), le Pakistan (7,2 millions), l'Inde (6,2 millions), l'Égypte (5,6 millions), la Russie (4,7 millions) et les États-Unis (2,9 millions) [2].

Malgré une probable diminution depuis la seconde moitié du XXe siècle grâce, d'une part, à l'amélioration des conditions d'hygiène lors des actes médicaux et de la sécurité transfusionnelle et, d'autre part, à la mise en œuvre de mesures de réduction des risques liés à l'injection de drogues dans certains pays, l'incidence du VHC reste élevée : elle est estimée à 23,7/100 000 (II) 95 % : 21,3-28,7), soit 1,75 million de nouvelles infections en 2015 [1]. Les régions OMS avec les taux d'incidence les plus élevés sont l'Est méditerranéen (62,5/100 000), principalement en lien avec des défauts d'asepsie lors des soins médicaux, notamment les injections, et l'Europe (61,8/100 000), majoritairement en lien avec l'injection de drogues, notamment en Europe de l'Est.

En 2015, seules 20 % des personnes avec une hépatite chronique C avaient connaissance de leur infection, soit 14 millions de personnes. Cette proportion varie de 5,7 % en Afrique à 31,2 % en Europe et 36,3 % en Amérique [1] (*figure 1A*). Parmi elles, 7 % (1,1 million) avaient initié un traitement en 2015, (soit 1,3 % des personnes avec une hépatite chronique C) dont la moitié par AAD. C'est dans l'Est méditerranéen que ce taux de traitement était le plus élevé (12 %) grâce au programme d'élimination en Égypte [1]. L'accès aux AAD tend à s'améliorer grâce à la baisse des prix et aux génériques : en 2016, 1,76 millions de personnes avaient initié un traitement, dont 86 % par AAD [3].

En 2016, 349 000 décès par cancer du foie ou cirrhose (représentant 0,6 % de l'ensemble des décès) étaient attribuables à l'hépatite C (estimation minimale), soit une augmentation de 38 % par rapport à 2000 (253 000 décès) [4]. Ce nombre de décès devrait continuer à augmenter dans les prochaines années, car une part importante des contaminations dans les pays à ressources faibles ou intermédiaires est survenue à la fin du XXe siècle [1].

Figure 1 Cascade de prise en charge de l'hépatite chronique C selon les régions OMS et en France métropolitaine en 2015-2016



Source : Santé publique France, adapté de [1,2,9,10]
Note : les pourcentages sont calculés par rapport aux nombres de personnes infectées chroniques.

Dans les pays de l'Union européenne (UE) ou de l'Espace économique européen (EEE)

En 2015, la prévalence de l'hépatite chronique C dans les pays de l'UE est estimée à 0,64 % (II) 95 % : 0,41-0,74), soit 3,2 millions de personnes (II) 95 % : 2,1-3,8) [5]. Deux pays ont des taux de prévalence supérieurs à 2 % : la Roumanie (2,5 % [II 95 % : 1,9-2,6]) et la Lettonie (2,2 % [II 95 % : 1,4-2,6]). La moitié des infections chroniques est portée par trois pays : l'Italie (699 900), la Roumanie (546 700) et l'Espagne (387 900) [5]. Dans ces trois pays, et plus largement en Europe du Sud, l'utilisation de seringues insuffisamment stérilisées en milieu de soins par le passé est responsable d'un poids

important de la maladie. Actuellement, la majorité des nouvelles contaminations (57 900 [II 95 % : 43 900-67 300] en 2015) dans l'UE est liée à l'injection de drogues. La proportion estimée d'usagers d'opiacés sous traitement de substitution aux opiacés parmi les 23 pays de l'UE/EEE varie de 8 % en Lettonie et Slovaquie à plus de 75 % en France et au Luxembourg en 2016. Seuls six des quinze pays disposant de données ont un haut niveau de couverture de distribution de seringues (> 200/usager de drogues injecteur/an) [6].

Parmi les 3,2 millions de personnes avec une hépatite chronique C en 2015, il est estimé que 1,2 million (II 95 % : 1,0-1,4) auraient connaissance de leur infection, soit 36,4 %. Cette proportion varie de 9 % en Slovaquie à 92 % à Malte ; elle est de 44 % en Belgique, 54 % au Luxembourg et 74 % en France [5]. Avec l'introduction des AAD, le nombre de personnes traitées aurait augmenté de 67 000 en 2013 à 150 000 (II) 95 % : 120 000-180 000) en 2015, soit 4,6 % des personnes infectées en 2015 [5].

En France

En 2016, la prévalence de l'hépatite chronique C en population générale métropolitaine âgée de 18-75 ans est estimée à 0,30 % (IC 95 % : 0,13-0,70), soit 133 466 personnes infectées (IC 95 % : 56 880-312 626), tendant à diminuer depuis 2004 (232 000 personnes) [7] et 2011 (192 700 personnes) [8]. Cette tendance peut s'expliquer par plusieurs facteurs : la guérison des personnes infectées, notamment grâce aux AAD, le décès d'un nombre important de personnes contaminées il y a plusieurs décennies principalement par transfusion sanguine et la diminution de l'incidence grâce à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle et des mesures d'hygiène en milieu de soins ainsi qu'au déploiement des mesures de réduction des risques liés à l'usage de drogues.

Parmi les 133 466 personnes âgées de 18-75 ans ayant une infection chronique en 2016 en métropole, 80,6 % (IC 95 % : 44,2-95,6) auraient connaissance de leur infection (57 % en 2004) et 25 892 (IC 95 % : 5 873-74 474) seraient non diagnostiquées [9]. En 2016, 16 117 personnes de 18-75 ans étaient en cours de traitement en métropole [10], soit 12,1 % des personnes infectées (*figure 1B*). Le nombre annuel de personnes ayant initié un traitement par AAD en métropole a augmenté entre 2014 et 2017, notamment depuis l'accès universel en 2016, passant de 11 500 en 2014 à 14 291 en 2016 et à 19 248 en 2017. Ce nombre est en diminution en 2018 (14 125) [11]. Un total de 73 068 patients auraient initié un traitement par AAD entre 2014 et 2018, soit un nombre de patients guéris d'environ 65 800 (sous l'hypothèse d'un taux de réponse virologique soutenue de 90 %).

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[2] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-76.

[3] World Health Organization. Progress report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. 2018. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/260445

[4] World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [Internet] https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/

[5] The European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325-36.

[6] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Drug-related infectious diseases in Europe, 2016. [Internet] http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/3393/TD0416796ENN.pdf

[7] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, *et al.* Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: Social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;82:546-55.

[8] Pioche C, Pelat C, Larsen C, *et al.* Estimation de la prévalence de l'hépatite C en population générale, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidémiol Hebd* 2016;(13-14):224-9.

[9] Brouard C, Saboni L, Gautier A, *et al.* HCV and HBV prevalence based on home blood self-sampling and screening history in the general population in 2016: Contribution to the new French screening strategy. *BMC Infect Dis* 2019;19:896.

[10] Brouard C, Laporal S, Bruyand M, *et al.* Hépatites B et C : mise à jour des données épidémiologiques. Journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. Paris (Fance), 2019.

[11] Dessauce C, Semenzato L. Prise en charge des antiviraux à action directe (AAD) par l'Assurance Maladie de 2014 à 2018. Journée nationale de lutte contre les hépatites B et C. Paris (France), 2019.

Modes de transmission et populations clés

Claude Scheidegger

Généralités

Le virus de l'hépatite C (VHC) est transmis par du sang contaminé, même en petite quantité. Ceci survient essentiellement lors de la consommation de drogues, d'interventions médicales avec défaut d'asepsie ou par transfusion de sang ou de produits dérivés pour lesquels il n'y a pas eu de dépistage. Outre le volume de sang contaminé, le risque d'une infection par le VHC dépend de la fréquence d'exposition. D'une manière générale, le risque sera le plus élevé suite à une contamination lors d'une transfusion, suivi – en ordre décroissant – d'une consommation de drogues par injection ou inhalation en utilisant du matériel d'autres consommateurs, de l'exposition à des instruments non stériles médicaux ou non médicaux (par exemple lors d'un tatouage ou piercing), d'une grossesse ou d'un accouchement ainsi que par voie sexuelle [1] (*encadré*). Afin de prévenir une infection VHC, il est essentiel que ces modes de transmission soient identifiés et que des contre-mesures spécifiques soient mises en œuvre. L'hépatite C ne se transmet ni par piqûre d'insectes, ni par les aliments ou l'eau, ni encore par un simple contact corporel tel qu'une étreinte ou un baiser, ni par le partage de nourriture ou de boisson avec une personne infectée [1].

Populations exposées à un risque accru d'infection par le VHC

- Les consommateurs de drogues par injection
- Les consommateurs de drogues par voie nasale
- Les personnes ayant reçu des produits sanguins infectés ou ayant fait l'objet de traitements ou d'examens invasifs dans des établissements de soins où les pratiques de lutte contre les infections sont insuffisantes
- Les enfants nés de mères infectées par le VHC
- Les personnes dont les partenaires sexuels sont infectés par le VHC
- Les personnes infectées par le VIH
- Les prisonniers ou les personnes qui ont été incarcérées dans le passé
- Les personnes tatouées ou qui portent des piercings

Source : OMS [1].

Consommation de drogues

Globalement, le partage du matériel de consommation de drogue représente un mode de transmission majeur du VHC, y compris dans les pays aux ressources limitées [2-4]. Peuvent être impliqués non seulement les ustensiles d'injection (seringue, aiguille, cuillère, filtre, liquide de rinçage, garrot…) mais aussi une paille pré-utilisée pour

l'inhalation. Malgré l'efficacité démontrée des programmes d'échanges de seringues et des traitements de substitution aux opiacés vis-à-vis du risque de transmission virale, ces mesures n'étaient mises en place, en 2017, que dans la moitié des pays rapportant l'existence d'usage de drogues par injection.
Parmi les 71 millions de personnes infectées dans le monde, 5,6 millions seraient actuellement usagères de drogues par injection (UDI), constituant un réservoir important de transmission du VHC. Globalement en 2017, il a été estimé qu'environ 8,2 millions de consommateurs de drogue ont été infectés par le VHC, ce qui correspond à une prévalence de 52,3 % dans cette population. Cependant, la prévalence du VHC varie considérablement selon les régions du monde ainsi qu'à l'échelle des pays individuels [2].
En France, l'incidence a diminué pour l'ensemble des UDI entre 2004 et 2011-2013, mais reste élevée avec un nombre annuel estimé de 6 300 nouvelles infections chez les UDI actifs (au moins une injection au cours du dernier mois) (estimation Santé publique France non publiée). En 2011-2013, la prévalence de l'infection chronique était estimée à 35 % chez les UDI actifs.

Interventions médicales

Historiquement, le VHC s'est aussi rapidement répandu par transfusions, ainsi que par réutilisation ou mauvaise stérilisation de matériel médical (par exemple pour un traitement de la schistosomiase ou une vaccination dans le cadre d'une campagne de masse) dans de nombreux pays, notamment d'Afrique et d'Asie et, de ce fait, cette infection peut concerner, de nos jours, une large proportion de la population générale [3].
Dans les pays qui ont successivement : a) renoncé à la rémunération de donneurs de sang, b) sélectionné les donneurs selon des critères visant à éviter une transmission du VIH (et de ce fait diminuer également les risques de transmission du VHC), c) introduit le dépistage des dons de sang par marqueurs de substitution (notamment transaminases) et, finalement, d) établi le dépistage par anticorps VHC (97 % des 137 pays ayant fourni cet indicateur en 2013 ont mis en place des procédures de dépistage systématique des dons de sang selon le *WHO Global hepatitis report* de 2017), la transmission par produits sanguins a rapidement décliné après les années 1980. Cependant, ce mode de transmission a persisté dans des régions et pays où les mesures citées ci-dessus n'ont pas été mises en œuvre [5]. Incontestablement, une transmission du VHC lors d'une intervention médicale invasive peut survenir même de nos jours, et ceci est observé aussi bien dans les pays occidentaux que dans d'autres régions du monde [5,6]. Selon des études de modélisation, le nombre de nouvelles infections VHC liées à des injections en milieu de soins dans le monde aurait diminué de 91 % entre 2000 et 2010, mais serait encore compris entre 157 600 et 315 100 en 2010 [7].

Grossesse et accouchement

Une transmission du VHC à son enfant par une mère infectée durant une grossesse ou à l'accouchement est peu fréquente. Environ 5 % des femmes enceintes atteintes d'une infection chronique par le VHC, souvent associée à des antécédents de consommation de drogues, transmettent le virus à leur nourrisson. Chez la mère, parmi les caractéristiques favorisant une transmission dite verticale du VHC, il convient de citer une virémie VHC élevée, une augmentation marquée des transaminases (probablement liée à une inflammation prononcée due à une maladie particulièrement active) ainsi que

la présence d'une cirrhose [8]. En cas de co-infection VIH, des transmissions verticales de VHC ont été observées jusqu'à 25 % des cas, ceci cependant avant la disponibilité de médicaments antirétroviraux efficaces. Un traitement de la mère contre le VIH protègera donc également embryon et fœtus contre une acquisition du VHC [8]. Le mode d'accouchement, par voie naturelle ou césarienne, n'influence pas le risque de transmission verticale du VHC. Bien que le VHC ait été isolé dans le lait maternel, l'allaitement ne comporte aucun risque pour le nourrisson. Ceci est probablement dû à une inactivation de ce virus dans le milieu acide de l'estomac du nouveau-né [8].

Rapports sexuels

Le virus de l'hépatite C peut facilement être transmis entre hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH), notamment en cas de co-infection avec le VIH ou de pratiques sexuelles traumatisantes ou encore de consommation de drogues [9]. Par contre, une transmission lors de rapports hétérosexuels n'aboutit qu'exceptionnellement à une transmission du VHC. L'incidence du VHC chez les HSH, principalement ceux infectés par le VIH, mais aussi chez les HSH sous prophylaxie préexposition (PrEP), serait en augmentation depuis quelques années, notamment en Europe, avec des niveaux de réinfection importants. À Lyon (France), par exemple, l'incidence est passée de 1,1/100 personnes-années (PA) en 2014 à 2,4/100 PA en 2017 chez les HSH VIH+, et de 0,3/100 PA en 2016 à 3,4/100 PA en 2017 chez les HSH sous PrEP [9]. La prévalence du VHC chez un ou une partenaire monogame d'une personne chroniquement infectée a été estimée à 0,5 % [10]. Malgré ce faible taux, un dépistage VHC est proposé pour un couple hétérosexuel en cas de présence du virus chez l'un des partenaires. Ceci permettra de tenir compte d'autres possibilités de transmissions dans le couple, par exemple lors d'une consommation partagée de drogues.

Emprisonnement

Les personnes incarcérées ou l'ayant été antérieurement présentent un risque d'infection VHC nettement plus élevé que la population générale. Ceci peut s'expliquer par une forte exposition, avant mais aussi durant l'incarcération, sous forme de consommation de drogues, rapports homosexuels et autres possibilités de transmission (en particulier tatouage non stérile). La prévalence du VHC parmi les personnes incarcérées est estimée à globalement 26 % (64 % en cas d'anamnèse de consommation de drogues) et elle dépasse 10 % dans 12/16 pays en Europe [11]. À l'échelle mondiale, 2,2 millions de personnes positives aux anticorps VHC sont emprisonnées, essentiellement en Amérique du Nord et en Asie de l'Est et du Sud-Est [12].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite C : principaux faits. [Internet] https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

[2] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S *et al*. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192-207.

[3] Ocama S, Seremba E. Management of HIV and hepatitis C virus infections in resource-limited settings. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:539-45.

[4] Leprêtre A, Ba I, Lacombe K, *et al*. Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: The ANRS 12243 UDSEN study. *J Int AIDS Soc* 2015;18:19888.

[5] Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *J Hepatol* 2006;45:607-16.

[6] Deterding K, Wiegand J, Grüner N, *et al*. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: Do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol* 2008;48:1018-21.

[7] Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, *et al*. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PloS One* 2014;9:e99677.

[8] La transmission verticale du virus de l'hépatite C : Les connaissances et les enjeux courants. *Paediatr Child Health* 2008;13:536-41.

[9] Ramière C, Charre C, Miailhes P *et al*. for the Lyon Acute Hepatitis Study Group. Patterns of HCV transmission in HIV-infected and HIV-negative men having sex with men. *Clin Infect Dis* 2019;9:2127-35.

[10] Chan D, Sun HY, Wong H, *et al*. Sexually acquired hepatitis C virus infection: A review. *Int J Infect* Dis 2016;13:47-58.

[11] Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, *et al*. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: A systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis* 2018;18:79.

[12] Larney S, Kopinski H, Beckwith C, *et al*. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: Results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2013;58:1215-24.

Stratégies de dépistage du VHC

Gilles Wandeler

Introduction

Pour atteindre l'objectif de l'élimination des hépatites virales à l'horizon 2030, il faudrait que la proportion de personnes diagnostiquées représente 90 % de la population infectée à l'échelon mondial [1]. Or seules 20 % des personnes atteintes d'hépatite C chronique étaient diagnostiquées en 2015, avec des disparités régionales allant de 30-40 % en Europe et en Amérique à moins de 10 % en Afrique et en Asie du Sud-Est. C'est dire à quel point l'accès au dépistage à large échelle reste un défi majeur de la lutte contre les hépatites virales. Dans le but de faciliter la mise en place de stratégies de dépistage adaptées à un contexte spécifique, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a, pour la première fois, publié en 2017 des recommandations concernant le dépistage des hépatites virales [2]. Elles incluent des indications concernant le type de test à utiliser et les populations à cibler, et discutent les principales stratégies en vue de l'amélioration de l'accès au dépistage selon le contexte épidémiologique.

Établir une stratégie de dépistage

Le critère de jugement principal quant aux stratégies de dépistage à appliquer dans un contexte spécifique est leur rapport coût-efficacité. Celui-ci dépend de plusieurs facteurs, tels la prévalence de l'infection, le taux de progression de la maladie hépatique, l'accès au traitement et son efficacité. Il est donc capital de connaître l'épidémiologie locale du VHC pour déterminer une stratégie de dépistage efficace. Or peu d'études en population générale ont été conduites en dehors de l'Europe et de l'Amérique du Nord. De plus, les épidémies VHC sont dynamiques, avec l'apparition de nouvelles populations clés avec le temps. Ainsi, des données récentes provenant de différents contextes urbains de pays à ressources limitées montrent une prévalence élevée d'infections VHC parmi les personnes injecteurs de drogues, un phénomène qui a longtemps épargné de nombreuses régions du monde.

D'autres critères, tels que l'acceptabilité et la faisabilité de ce dépistage sont également à considérer. Même si une stratégie de dépistage est coût-efficace dans un contexte particulier, elle peut s'avérer difficile à réaliser ou à accepter pour les patients ou les prestataires de soins. Par exemple, la plupart des pays d'Europe de l'Ouest ont une épidémie concentrée au sein de groupes à risque tels que les personnes qui s'injectent des drogues ou les hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH), ce qui justifierait une approche de dépistage focalisée sur ces groupes. Or, compte tenu de la difficulté pour les prestataires de soins de premier recours d'obtenir un historique détaillé des comportements à risque de leurs patients, plusieurs pays planifient l'implémentation de stratégies de dépistage plus généralisées.

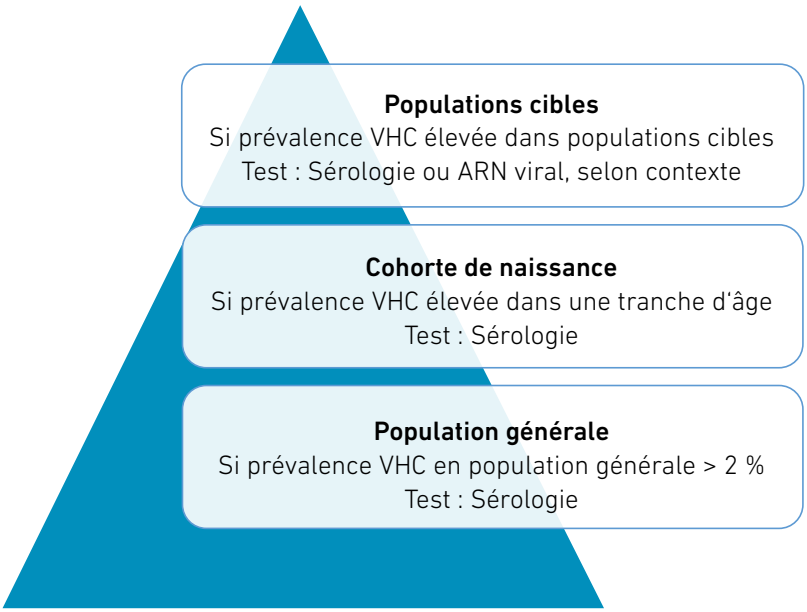
Comment tester ?

La recherche d'anticorps anti-VHC constitue le test de dépistage recommandé et peut se faire à l'aide d'un test sérologique classique ou d'un test rapide. Au vu de la bonne sensibilité et spécificité des tests sérologiques à disposition, il n'est pas nécessaire d'effectuer un deuxième test de recherche d'anticorps lors d'un test de dépistage positif.
Un test de dépistage positif doit toujours être suivi par la mesure de la charge virale, qui permettra de confirmer l'infection chronique. La recherche de l'antigène core du VHC est une alternative valable à la charge virale, si cette dernière n'est pas disponible. Dans certaines situations à très forte prévalence du VHC, comme dans les centres de prise en charge des personnes qui injectent des drogues, il est souvent plus judicieux de dépister l'infection active au VHC par la charge virale sans passer par le test sérologique.
La confirmation par la charge virale d'un test de dépistage VHC positif est particulièrement importante dans le contexte de l'infection VIH. En effet, plusieurs études ont récemment montré un taux très élevé de faux-positifs parmi les tests sérologiques de dépistage VHC dans des populations infectées par le VIH en Afrique subsaharienne. Dans une cohorte de patients infectés par le VIH en Ouganda, aucun des patients testés positifs en anticorps anti-VHC n'avait une réplication virale active [3]. Les personnes avec un test VHC faux-positif avaient un risque trois fois plus élevé d'avoir une sérologie anti-schistosomiase positive, laissant suggérer une potentielle réaction sérologique croisée.

Qui tester ?

Il existe trois approches principales au dépistage du VHC, selon la population ciblée : la recherche systématique du VHC au sein de populations clés, dans une cohorte de naissance ou dans la population générale (*figure 1*). Cependant, chacune de ces stratégies comporte des désavantages, et la situation épidémiologique d'un pays peut nécessiter l'implémentation d'une combinaison de ces approches.

Figure 1 Les stratégies principales de dépistage de l'infection par le VHC



Dépistage de groupes cibles

La plupart des pays recommandent de tester un ou plusieurs groupes à risque, selon l'épidémiologie locale, en plus des personnes présentant une suspicion clinique d'hépatite virale. Ces groupes à forte prévalence comprennent, outre les personnes provenant de régions à haute prévalence, celles qui ont été exposées à un risque élevé de VHC lors d'injection de drogues intraveineuses, de séjour en prison, de rapports sexuels entre hommes, de travail du sexe, ainsi que les personnes infectées par le VIH et les enfants de mères infectées par le VHC [2]. Les populations à risque varient selon le contexte dans lequel on se trouve, soulignant la nécessité d'évaluer les facteurs de risque du VHC propres à chaque contexte : alors que la prévalence du VHC semble particulièrement élevée chez les barbiers et les personnes dialysées en Afrique du Nord, c'est au sein de populations toxicomanes qu'une forte prévalence d'infection par le VHC a été notée au Sénégal. Même s'il existe un certain consensus sur la nécessité du dépistage de certaines populations cible, son apport au sein de certains groupes de personnes reste peu clair. Par exemple, même si les femmes enceintes n'appartenant pas à un des groupes à risque décrits ci-dessus ont généralement un risque faible d'être infectées par le VHC, un dépistage du VHC durant la grossesse est souvent considéré comme une occasion à ne pas manquer. Néanmoins, compte tenu du risque faible de transmission du VHC de la mère à l'enfant en l'absence d'une co-infection par le VIH et de l'absence de conséquences thérapeutiques en cas de dépistage positif (il n'existe pas encore de traitement antiviral contre le VHC validé pendant la grossesse), bon nombre de prestataires de soins ne considèrent pas le dépistage des femmes enceintes comme une priorité.

Outre les groupes à risque pour le VHC, certains groupes de personnes à faible risque sont également testés systématiquement, comme par exemple les donneurs de sang. Selon l'OMS, 97 % des dons de sang étaient testés pour le VHC en 2015 dans le monde, proportion allant de 80 % en Afrique à 99,9 % en Europe [1]. Le dépistage des dons de sang est donc l'un des rares indicateurs OMS de l'élimination des hépatites virales d'ici 2030 qui est déjà atteint dans de nombreuses régions du monde.

Dépistage d'une cohorte de naissance

Dans de nombreux pays la distribution de la prévalence de l'infection VHC dépend de l'âge des personnes. Ce phénomène est principalement dû à la forte exposition de certaines tranches de la population au VHC lors de transfusions sanguines ou traitement médical avant la mise en place du dépistage systématique des transfusions et l'utilisation généralisée de matériel sanitaire stérile ou à usage unique. Ainsi, aux États-Unis, les personnes nées entre 1945 et 1965 ont quatre fois plus de risque d'être infectées par le VHC que les autres adultes, principalement en raison d'injection de drogues par le passé ou de transfusions sanguines avant 1992. Le constat que cette cohorte de naissance inclut entre 67 % et 76 % des infections VHC dans le pays a motivé les autorités sanitaires américaines à recommander leur dépistage ciblé [4]. Cette approche a fait l'objet d'évaluations dans plusieurs essais randomisés, qui ont montré une proportion de cas d'infections VHC diagnostiqués de trois à huit fois supérieure en ciblant cette tranche d'âge, comparé aux stratégies de routine [5].

La présence de cohortes de naissance ne se limite pas aux pays industrialisés. Au Cameroun, un des pays d'Afrique subsaharienne avec la prévalence du VHC la plus élevée, celle-ci est fortement liée à l'âge de la population : dans certaines régions du

pays, jusqu'à 50 % des personnes nées durant les années 1940 avaient une sérologie VHC positive, soit une prévalence trois fois supérieure à la population générale de ces mêmes régions [6]. Même si la transmission par voie percutanée du VHC (scarifications rituelles, partage de rasoirs ou autre objets tranchants, etc.) au sein de ces populations est possible, elle n'explique pas à elle seule l'effet de cohorte liée à l'âge. L'explication la plus convaincante reste la transmission iatrogène lors d'interventions de santé publique ; ainsi, durant les années 1920 à 1960, de nombreuses campagnes de vaccination (fièvre jaune, variole) et de traitements de masse (trypanosomiase) ont été mises en place dans des régions rurales africaines, en l'absence de matériel d'injection stérile. Compte tenu de cette composante de cohorte de naissance dans de nombreuses régions du monde, le dépistage ciblé de ces tranches d'âge semble être une stratégie efficace pour diagnostiquer la plupart des personnes infectées par le VHC, tout en permettant de limiter les coûts qui y sont liés.

Dépistage universel

Plusieurs pays à haute endémie pour le VHC, tels que l'Égypte ou la Géorgie, ont récemment débuté des interventions de dépistage de la population générale, afin de permettre aux personnes infectées l'accès au traitement antiviral. Même si, dans ces pays, il existe aussi des groupes à risque avec une prévalence très élevée, la charge de l'infection au sein de la population générale requiert que chaque personne soit testée au moins une fois dans sa vie.
La complexité de la mise en place de stratégies ciblées sur des groupes à risque, en balance avec le caractère équitable et non-discriminatoire des stratégies générales, a conduit des pays à pourtant faible endémie à recommander la mise en place d'un test généralisé. Ainsi, l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) recommande depuis 2018 le dépistage universel du VHC, considérant cette stratégie comme une étape indispensable à l'élimination du VHC en France d'ici 2025. Une étude récente de modélisation mathématique a démontré que cette stratégie était coût-efficace si le dépistage universel était couplé à un accès au traitement antiviral pour les personnes infectées, sans limitation liée au degré de fibrose hépatique [7]. Même si les avantages d'une stratégie de dépistage universelle sont évidents, sa faisabilité reste discutable et son succès dépendra de l'élaboration de modèles d'interventions efficaces et innovants.

Dépister le VHC dans le futur

La connaissance détaillée des principaux déterminants épidémiologiques de l'infection VHC dans un contexte précis est une condition importante à l'élaboration d'une stratégie de dépistage adaptée et efficace. Or, ces informations sont souvent inexistantes dans de nombreux pays. De plus, les épidémies sont dynamiques et doivent donc faire l'objet d'évaluations régulières : au sein de l'étude de cohorte VIH Suisse (www.shcs.ch), la majorité des infections VHC incidentes depuis 2005 sont diagnostiquées chez les HSH, alors que les personnes s'injectant des drogues constituaient la population la plus touchée durant les années 1990 [8]. En réponse à cette évolution, les HSH de la SHCS sont désormais dépistés chaque année pour le VHC.
Les données concernant l'efficacité des stratégies de dépistage du VHC sont modestes. Bien que des essais cliniques comparant les différentes stratégies soient essentiels

à la planification d'interventions de santé publique, ceux-ci sont souvent difficiles à mettre en place car ils nécessitent des échantillons de populations d'étude très grands, surtout dans des populations à faible prévalence. Par conséquent, il est primordial d'évaluer la faisabilité d'une stratégie décrite comme coût-efficace dans un contexte donné. Par exemple, l'acceptabilité du dépistage d'une cohorte de naissance par les médecins de premier recours a fait l'objet d'évaluations aux États-Unis, permettant d'émettre des recommandations dans le but d'améliorer la qualité du dépistage des médecins généralistes [9].

Au vu des nombreux obstacles à l'élaboration de stratégies de dépistages du VHC, il s'agira d'évaluer des interventions innovantes dans le futur, permettant d'améliorer l'accès au dépistage mais aussi le lien entre le test et les structures de soins pour le traitement antiviral. Des exemples d'innovations intéressantes sont l'utilisation de papiers buvards pour permettre le dépistage et la confirmation de l'infection dans les contextes dépourvus de structures de laboratoire, l'intégration du dépistage VHC à différents services de soins tels que ceux dédiés à la santé mentale, ainsi que l'élaboration de moyens fiables de décentralisation du dépistage et de la prise en charge du VHC [10].

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] WHO. Global Hepatitis Report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[2] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2016. 14 p. [Internet] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251330/1/WHO-HIV-2016.23-eng.pdf?ua=1

[3] Mullis CE, Laeyendecker O, Reynolds SJ, *et al.* High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis* 2013;57:1747-50.

[4] Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, *et al*. Hepatitis C virus testing of persons born during 1945-1965: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2012;157:817-22.

[5] Yartel AK, Rein DB, Brown KA, *et al.* Hepatitis C virus testing for case identification in persons born during 1945-1965: Results from three randomized controlled trials. *Hepatology* 2018;67:524-33.

[6] Nerrienet E, Pouillot R, Lachenal G, *et al.* Hepatitis C virus infection in Cameroon: A cohort-effect. *J Med Virol* 2005;76:208-14.

[7] Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69:785-92.

[8] Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, *et al*. Hepatitis C: A changing epidemic. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14093.

[9] Yakovchenko V, Bolton RE, Drainoni ML, *et al.* Primary care provider perceptions and experiences of implementing hepatitis C virus birth cohort testing: A qualitative formative evaluation. *BMC Health Serv Res* 2019;19:236.

[10] Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, *et al.* The future of viral hepatitis testing: Innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl 1):699.

Stratégies de prévention

Linda Wittkop

Les stratégies de prévention de l'infection à VHC comportent, d'une part, la réduction des risques de contracter le VHC (prévention primaire) et, d'autre part, la réduction du risque de transmission du VHC et de celui du développement d'une maladie hépatique chez les sujets déjà infectés par le VHC (prévention secondaire/tertiaire) (*figure 1*). S'imposent la mise en place d'une évaluation des activités de prévention afin de déterminer leur efficacité ainsi qu'une éducation continue des professionnels de santé et du public sur les risques et les moyens de prévention vis-à-vis du VHC.

La prévention primaire

Il n'existe pas à ce jour de vaccin disponible contre l'hépatite C. La prévention primaire repose sur la réduction du risque d'exposition au virus à l'échelle des populations.

Sécurité des produits de transfusion

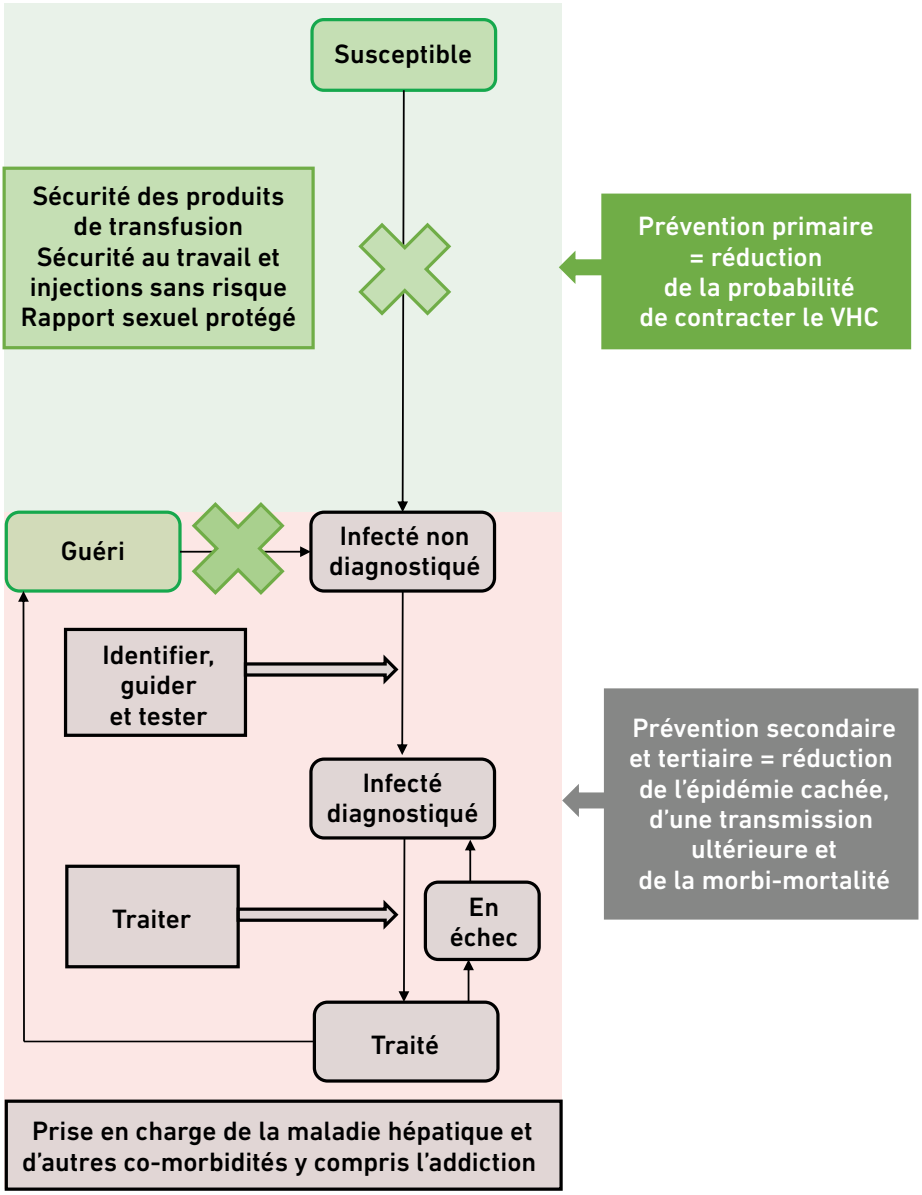
Plusieurs mesures permettent de garantir la sécurité des produits de transfusion :

- un approvisionnement en sang sécurisé doit reposer sur des donneurs volontaires non rémunérés, et chaque donneur doit être interrogé à la recherche d'éventuelles situations à risque d'une contamination par un pathogène transmissible, dont le VHC ;
- tout produit sanguin doit être dépisté pour la présence d'anticorps VHC ou une combinaison d'antigène-anticorps VHC. Dans le monde, 11 pays rapportent ne pas être en mesure de tester les dons de sang ; seulement 39 % des pays ont mis en place un système d'hémovigilance [1]. En France, 100 % des dons de produits sanguins sont dépistés. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, l'infection par le VHC post-transfusionnelle est devenue rare. En France, sur la période 2014-2016, on estime le risque résiduel de transmission pour le VHC à 1/34 000 000 dons, ce qui représente un don potentiellement infecté tous les 12 ans [2].

Sécurité en milieu de soins

Le personnel soignant doit bénéficier d'une formation concernant les risques d'acquisition ou de transmission des infections à vecteur sanguin par manipulation d'objets tranchants ou piquants et des déchets en général. De plus, l'hygiène des mains et l'utilisation des gants doivent être systématiques, et l'administration d'injections doit être sûre et appropriée. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 95 % des injections étaient pratiquées de manière stérile en 2015 dans le monde [3]. Au niveau global, l'implémentation et l'amélioration de la sécurité des produits de transfusion et des injections sans risque (avec une réduction de 80 % du risque d'infection du VHC dans la population générale) réduira le nombre de nouvelles infections de 58 % [IC95 % : 56 %-60 %] [4].

Figure 1 Stratégies de prévention de l'infection par le VHC



Réduction des risques chez les usagers de drogues injectables

Les usagers de drogues injectables (UDI) sont exposés au risque d'infection par le VHC, essentiellement à travers le partage de matériel d'injection. Les programmes d'échanges de seringues ainsi que les thérapies de substitution aux opiacés (TSO) sont deux outils de base de la prévention du VHC chez les UDI. Une méta-analyse récente incluant 28 études montre que l'utilisation des TSO seule peut conduire à une réduction de 50 % de la transmission du VHC [RR = 0,5 ; IC95 % : 0,40-0,63]. De plus, l'utilisation d'une approche combinant des TSO et des programmes d'échange de seringues conduit à une réduction de transmission du VHC de 74 % [RR = 0,26 ; IC95 % ; 0,07-0,89] [4]. Au niveau mondial, une implémentation des stratégies de réduction des risques visant une couverture de 40 % pour les UDI, combinée à une amélioration de la sécurité des produits de transfusion et des injections, pourrait réduire de 65 % le

nombre de nouvelles infections [5]. Cependant, l'accès aux programmes d'échanges de seringues et aux TSO est très variable selon les pays : très bon dans un grand nombre de pays européens, modéré aux États-Unis et quasi inexistant en Russie et dans certains pays africains [6].

Rapports sexuels protégés et interventions sur les comportements à risque

Bien que la transmission du VHC par voie sexuelle ne soit pas la voie de transmission prépondérante, une promotion de l'utilisation régulière et correcte des préservatifs est une stratégie importante, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). La pratique du chemsex, avec l'utilisation de certaines drogues lors de relations sexuelles, représente un contexte particulièrement à risque pour la transmission du VHC, d'autant plus que les stratégies de prévention adaptées à cette population, qui ne s'identifie souvent pas comme UDI, sont limitées. Même si des interventions comportementales permettent de réduire les comportements sexuels à risque, leur efficacité sur la réduction de la transmission du VHC n'a pas été démontrée.

La prévention secondaire et tertiaire

La prévention secondaire a pour objectif le diagnostic précoce des personnes infectées par le VHC et leur prise en charge thérapeutique rapide. La prévention tertiaire inclut la prise en charge adéquate des personnes infectées par le VHC afin de réduire la morbi-mortalité.

Identifier, guider et tester les personnes à risque

La mise en place de stratégies de dépistage adaptées au contexte épidémiologique doit permettre le diagnostic précoce des personnes infectées par le VHC. Même si l'OMS recommande de dépister prioritairement les personnes ayant un risque accru d'infection par le VHC, certains pays recommandent des stratégies de dépistage plus larges. Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont un moyen de parvenir à tester les personnes à risque en dehors des systèmes de soins. Ce dépistage de proximité par TROD peut se faire par les associations ou centres médico-sociaux habilités, combinant habituellement les dépistages VIH, VHC et VHB.
De nouveaux tests *point-of-care VHC ARN testing* (POCT) permettent de réaliser la quantification d'une charge virale VHC sur une goutte de sang et, ainsi, d'informer immédiatement le patient de son statut, sans besoin d'un test de confirmation Ces outils devraient permettre de réduire le nombre de personnes ignorant leur infection et donc de réduire l'épidémie cachée. Il est bénéfique, comme montré dans le contexte du VIH, de proposer aux personnes testées VHC positives un suivi adapté et, dans la mesure du possible, intégré, c'est-à-dire une prise en charge de l'addiction et du VHC au même endroit. Par ailleurs, la notification aux donneurs de sang diagnostiqués VHC+ permet également une prise en charge précoce.

Renforcement de l'accès aux nouveaux traitements – Le traitement comme moyen de prévention

L'existence des traitements anti-VHC appelés antiviraux à action directe (AAD), efficaces à plus de 90 %, a conduit au concept de traitement comme moyen de prévention

de la transmission du VHC, par analogie à ce qui est fait dans le cadre de l'infection par le VIH (cf. *chapitre « Le traitement antirétroviral comme moyen de prévention (TasP) »* dans la partie VIH de l'ouvrage). Ainsi, un accès au traitement facilité, qui va permettre la guérison de l'infection VHC, réduit le nombre de personnes infectées et donc le nombre de personnes susceptibles de transmettre le virus. Même si, à l'heure actuelle, aucune étude en population réelle n'a encore démontré l'efficacité d'une telle approche pour diminuer l'incidence du VHC, de nombreuses études de modélisation suggèrent que le traitement du VHC permet de prévenir un nombre substantiel de nouvelles infections [7]. Une modélisation réalisée dans le cadre des recommandations de l'OMS [8] montre que lorsque le traitement des personnes VHC+ est effectué sans restriction, une infection est évitée pour deux traitements administrés. Cette étude souligne des différences importantes entre les pays, avec un impact plus élevé (davantage d'infections prévenues par traitements administrés) dans des pays à ressources limitées [8]. Cibler les UDI peut également être une stratégie de prévention bénéfique, si la couverture de traitement par AAD est importante [5,8]. Ainsi, le traitement de plus de 120 UDI sur 1 000, dans un contexte d'une prévalence du VHC ⩽ 60 %, pourrait éliminer le VHC en 10 ans [9]. De plus, pour obtenir un résultat optimal en termes de réduction d'incidence et de prévalence du VHC, une approche combinant les programmes d'échanges d'aiguilles et de seringues, les TSO et l'accès aux traitements est nécessaire [7]. En France, il a été montré qu'un accès universel aux AAD combiné à une amélioration du dépistage et du lien aux soins ainsi qu'à une meilleure observance thérapeutique pourrait réduire la prévalence à 7 % [IC95 % : 7,0-7,1 %] et l'incidence à moins de 0,5 pour 100 personnes années en 10 ans chez les UDI [10].

Conclusion

L'OMS a fixé l'objectif d'éliminer les hépatites virales (réduction d'au moins 90 % du nombre de nouvelles infections et d'au moins 65 % de la mortalité liée aux hépatites virales) d'ici 2030 [2]. Des efforts majeurs sont nécessaires. Une étude récente montre que : (1) une augmentation considérable du diagnostic jusqu'à 90 % des personnes infectées permettra l'effet bénéfique escompté des AAD ; (2) la couverture des programmes de réduction des risques doit atteindre 40 % pour réduire de 90 % le nombre de nouvelles infections ; et (3) la réduction de l'incidence du VHC chez les UDI est une composante clé pour les stratégies de prévention [4]. La combinaison des quatre interventions (*figure 1*) conduirait à éviter 15,1 millions de nouvelles infections VHC et 1,5 million de décès de maladie hépatique, ce qui correspondrait à une réduction de 81 % de l'incidence et de 61 % de la mortalité d'ici 2030 [5]. Seule la combinaison des différentes stratégies de prévention et de traitement permettra d'atteindre l'objectif de l'élimination.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] World Health Organization. The 2016 global status report on blood safety and availability. Geneva: WHO, 2017. 166 p. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/254987

[2] Pillonel J, Laperche S, Boulat C, Roche C. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang en France, 1992-2016. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/don-de-sang

[3] Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: Planning and tracking progress towards elimination. Geneva: World Health Organization; 2019. 40 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/strategic-information-hepatitis/en/

[4] Platte L, Minozzi S, Reed J, *et al.* Needle and syringe programmes and opiod substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: Findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction* 2017;113:545-63.

[5] Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, *et al.* Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatits C: A global mathematical model. *Lancet* 2019;393:1319-29.

[6] Larney S, Peacock A, Leung J, *et al.* Global, regional, and country-level coverage of interventions to prevent and manage HIV and hepatitis C among people who inject drugs: A systematic review. *Lancet Global Health* 2017;5:e1208-20.

[7] Martin NK, Skaathun B, Vickermann P, *et al.* Modeling combination HCV prevention among HIV-infected men who have sex with men and people who inject drugs. *AIDS Rev* 2017;19:97-104.

[8] Trickey A, Fraser H, Lim A, *et al*. Web Annex 4. Modelling analyses. In: *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/HIV/18.38). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/

[9] Zelenev A, Li J, Mazhnaya A, *et al.* Hepatitis C virus treatment as prevention in an extended network of people who inject drugs in the USA: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:215-24.

[10] Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, *et al.* Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 2016;63:1090-101.

Aspects immunologiques et virologiques de l'hépatite C

Coordination : Slim Fourati

Aspects virologiques fondamentaux

Slim Fourati, Jean-Michel Pawlotsky

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989. Il s'agit d'un virus enveloppé dont le génome est un ARN simple brin linéaire de polarité positive. Il appartient à la famille des *Flaviviridae*, genre Hepacivirus.

Structure des virions et cycle viral

Les particules infectieuses ou « virions », sphériques, circulent dans le sang sous la forme de lipoviroparticules (LVP) pléomorphes, de diamètre compris entre 50 et 80 nanomètres, au sein desquelles elles sont associées à des apolipoprotéines (apoE, apoB, apoA1, apoC1, apoC2 et apoC3) [1]. Les virions sont constitués, de l'extérieur vers l'intérieur, de trois structures : (1) une enveloppe lipidique au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents ; (2) une capside protéique icosaédrique formée par l'assemblage régulier de nombreuses protéines de capside qui interagissent avec le génome viral pour former la nucléocapside ; (3) le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin linéaire de polarité positive d'environ 9 600 nucléotides. L'ARN génomique sert d'ARN messager ; il possède donc la capacité d'être directement traduit dans le cytoplasme des hépatocytes infectés très tôt au cours de l'infection. Il sert également de matrice pour la formation du brin complémentaire de polarité négative lors de la réplication du génome viral. L'ARN viral comporte une phase de lecture ouverte unique (ORF pour *open reading frame*), flanquée à ses deux extrémités par des séquences non codantes (5'NC et 3'NC) de longueurs variables. Les régions 5'NC et 3'NC jouent un rôle majeur dans la traduction et la réplication. La traduction, qui ne fait pas entrer en jeu une coiffe méthylée, dépend d'une structure ARN très conservée en 5', le site interne d'entrée du ribosome (IRES pour *internal ribosome entry site*) qui permet la fixation de l'ARN au ribosome et l'initiation de la traduction. La phase ouverte de lecture code une polyprotéine qui est secondairement clivée en protéines virales structurales (C, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) [1]. Contrairement au VIH, le cycle de réplication du VHC se déroule exclusivement dans le cytoplasme des cellules infectées. Le virus ne s'intègre pas dans le génome cellulaire et ne constitue donc pas de réservoirs intracellulaires. L'infection virale débute par l'attachement de la particule virale à la surface des hépatocytes grâce à un processus complexe d'interaction des glycoprotéines d'enveloppe et de l'apoE, d'abord non spécifique avec les héparanes sulfates de surface et sans doute le récepteur des LDL (*low density lipoproteins*), puis spécifique avec des molécules exprimées à la surface de la cellule hôte (SR-B1 pour *scavenger receptor B1*, CD81) ou au niveau des jonctions serrées (claudin-1 et occludine). D'autres molécules pourraient également jouer un rôle, comme le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR pour *epidermal growth factor receptor*) et le récepteur de l'éphrine A2 (EphA2). La particule virale est ensuite internalisée par endocytose médiée par la clathrine. La fusion dépendante du pH survient dans les endosomes précoces. La nucléocapside est libérée dans le

cytoplasme et l'ARN viral est reconnu par les ribosomes cellulaires. Sa traduction permettra la formation d'une polyprotéine précurseur d'environ 3 000 acides aminés. Cette polyprotéine est clivée au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (RE) de manière co- et post-traductionnelle par l'action de protéases cellulaires (signalase et signal peptide peptidase) et virales (NS2/NS3 et NS3-4A), donnant naissance aux différentes protéines virales structurales et non-structurales.
La réplication du génome viral a lieu au sein d'un complexe de réplication (aussi appelé réseau membranaire cytoplasmique ou *membranous web*), formé à partir de membranes du RE au sein desquelles sont enchâssées des protéines non structurales du virus (NS3/4A, NS4B, NS5A), l'ARN polymérase dépendante de l'ARN NS5B (RdRp pour *RNA-dependent RNA polymerase*) et plusieurs facteurs cellulaires. La réplication du génome implique une première étape de synthèse d'ARN simple brin de polarité négative, de séquence complémentaire à l'ARN génomique ; ce brin sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreuses molécules d'ARN viral génomique de polarité positive. Les brins d'ARN de polarité positive nouvellement synthétisés peuvent ensuite être utilisés pour la traduction des protéines virales et la réplication du génome ou être encapsidés pour former de nouvelles particules virales. L'encapsidation est facilitée par le domaine III de la protéine NS5A, dont le niveau de phosphorylation régule l'équilibre entre réplication de l'ARN et traduction et/ou encapsidation de l'ARN néoformé. Les nucléocapsides sont ensuite enveloppées par bourgeonnement à travers la lumière du RE, maturées au sein de l'appareil de Golgi et sécrétées à l'extérieur de la cellule. L'assemblage et la libération des particules virales néoformées sont des processus finement régulés, couplés à la machinerie de synthèse et de sécrétion des VLDL.

Variabilité génétique du VHC

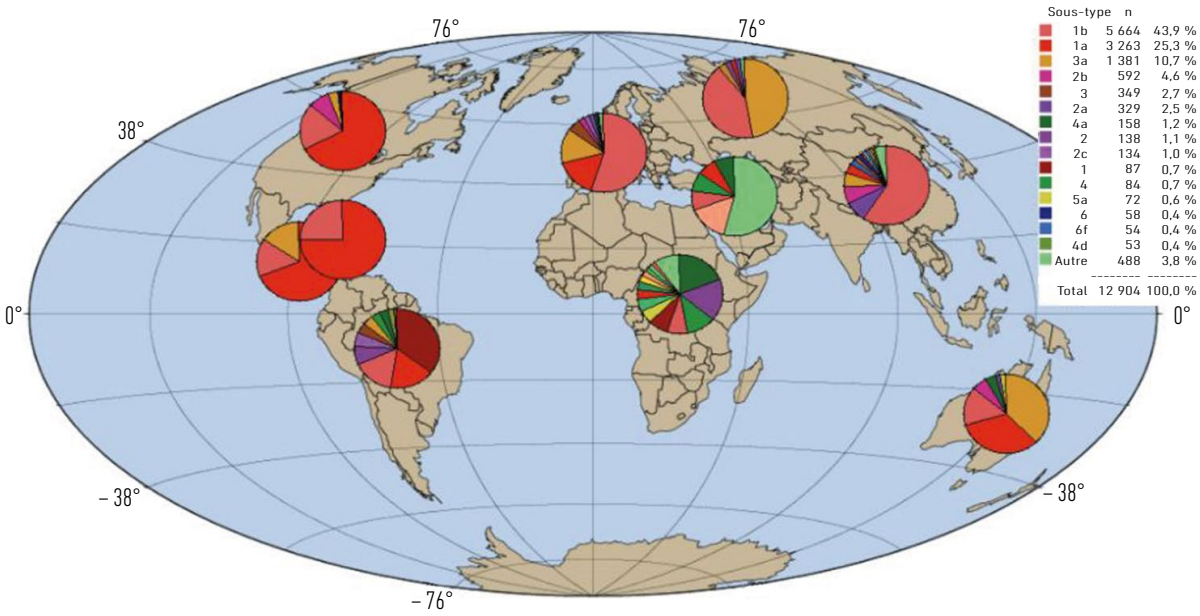
La variabilité génétique du VHC résulte de l'abondance de la production quotidienne de particules virales par les cellules infectées dans le contexte des propriétés particulières de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN virale (absence d'activité correctrice de la polymérase). Celle-ci commet en effet des erreurs au cours de la réplication, dont la fréquence est de l'ordre de 10^{-3} à 10^{-5} par position nucléotidique, soit environ une erreur par cycle de réplication. La majorité des mutations générées sont létales et conduisent à la production de particules virales défectives. Les autres sont transmises à la descendance et les populations virales engendrées sont soumises à différents niveaux de pression sélective. Les pressions de sélection s'exerçant sur des populations d'individus infectés, liées à l'isolement géographique de certains groupes humains et/ou à leur isolement épidémiologique du fait de modes de transmission en circuit plus ou moins fermé, ont été à l'origine de l'émergence des génotypes viraux et sont responsables de leur diversification. Les pressions de sélection exercées chez un individu infecté donné sont à l'origine de la distribution en « quasi-espèces » du virus [2].

Génotypes et sous-types du VHC

L'analyse phylogénique des souches de VHC isolées dans différentes régions du monde a permis d'identifier huit génotypes, numérotés de 1 à 8 (*figure 1*). Au sein de chacun existe un nombre variable de sous-types (plus de 100 répertoriés à ce jour), identifiés par des lettres suivant le numéro du génotype auquel ils appartiennent. Les génotypes diffèrent entre eux par 31 à 33 % de leur séquence nucléotidique, tandis que les

sous-types diffèrent entre eux par 20 à 25 % de leur séquence nucléotidique. La grande diversité de sous-types retrouvés en Afrique est notamment liée à l'origine africaine de certains génotypes. Les analyses phylo-géographiques ont montré que le génotype 4 est originaire d'Afrique centrale et que plusieurs sous-types ont ensuite été exportés vers d'autres régions d'Afrique depuis le XIXe siècle, y compris le sous-type 4a qui prédomine aujourd'hui en Égypte. Tous ces virus ont un tropisme strictement humain et leur grande diversité ne semble pas influencer la présentation clinique de l'infection associée, la sévérité des lésions hépatiques ou le développement de manifestations extra-hépatiques.

Figure 1 Distribution géographique des différents génotypes et sous-types du VHC



D'après Carla Kuiken et al. *The hepatitis C sequence database in Los Alamos, Nucleic Acids Research.*

Les génotypes 1, 2, 3 et 4 sont en grande partie ubiquitaires, tandis que les génotypes 5, 6, 7 et 8 sont confinés à certaines régions [3]. Le génotype 1 est le plus largement distribué (en particulier les sous-types 1a et 1b). Il est fréquemment isolé en Amérique du Nord, en Europe, en Amérique du Sud, en Asie et en Australie. Le génotype 2 a une forte prévalence en Afrique de l'Ouest. Le génotype 4 prédomine en Égypte, au Moyen-Orient et en Afrique centrale, mais sa prévalence a beaucoup augmenté dans les pays industrialisés au cours des 20 dernières années. Le génotype 3, présent partout dans le monde, est majoritaire en Inde, au Pakistan et en Thaïlande. Le génotype 5 est quasi exclusivement trouvé en Afrique du Sud. Le génotype 6 est endémique en Asie du Sud-Est, le génotype 7 a été détecté chez des patients originaires d'Afrique centrale et le génotype 8 chez des patients originaires du Penjab indien [4].

La détermination du génotype et du sous-type viral n'est plus absolument nécessaire à la prise en charge thérapeutique à l'ère des antiviraux à action pangénotypique. Cependant, les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3 doivent recevoir un traitement renforcé. Par ailleurs, certains sous-types viraux tels que le sous-type 4r ou le sous-type 3b, fréquemment détectés respectivement en Afrique centrale et en Asie du Sud-Est, semblent intrinsèquement résistants à certains antiviraux à action directe (cf. *paragraphe suivant*).

Distribution en quasi-espèces du VHC

Le VHC, comme de nombreux autres virus à ARN, circule chez les patients infectés sous la forme d'une quasi-espèce virale, c'est-à-dire d'un mélange complexe et en équilibre instable de variants viraux génétiquement distincts mais apparentés, car tous dérivés du même inoculum. La distribution en quasi-espèces du VHC favorise sa survie. En effet, la présence simultanée de variants viraux différents et la rapidité avec laquelle de nouveaux variants émergent permettent la sélection rapide et continue des variants les mieux adaptés à l'environnement au sein duquel le virus se réplique. La capacité d'adaptation des quasi-espèces virales aux modifications de l'environnement joue un rôle important dans la physiopathologie de l'infection, aussi bien dans les mécanismes de persistance virale que dans la résistance aux traitements antiviraux [2].

Résistance du VHC aux antiviraux à action directe

De nombreuses options thérapeutiques fondées sur l'utilisation de combinaisons d'agents antiviraux à action directe (AAD) sont désormais disponibles pour le traitement des patients atteints d'hépatite chronique C (cf. *chapitre « La prise en charge thérapeutique : les molécules »*). Quatre classes d'AAD sont disponibles : les inhibiteurs de la protéase NS3-4A (ex. glécaprévir), les inhibiteurs de la protéine NS5A (ex. pibrentasvir), les inhibiteurs nucléotidiques de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN NS5B (ex. sofosbuvir) et les inhibiteurs non-nucléosidiques de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN NS5B (ex. dasabuvir). L'efficacité des combinaisons actuellement sur le marché est élevée, avec des taux de guérison de l'infection supérieurs à 95 % (ARN viral indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement). Chez les patients en échec thérapeutique, un rebond virologique est le plus souvent observé après l'arrêt du traitement. Il s'accompagne de modifications de la composition des quasi-espèces virales avec, dans la majorité des cas, un enrichissement en variants pré-existants portant une ou plusieurs substitutions amino-acidiques (RAS pour *resistance-associated substitutions*) diminuant la sensibilité à un ou plusieurs des antiviraux administrés [2].

La méthode de référence pour l'identification des RAS est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'agent antiviral. Celui-ci peut être réalisé par séquençage direct (ou *population sequencing*) ou par des méthodes plus sensibles fondées sur le séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next-generation sequencing*) [5]. Plusieurs RAS sur la protéase NS3 (principalement en positions 36, 56, 80, 155,156, 168) confèrent des niveaux de résistance variables aux différents inhibiteurs de protéase. Les RAS conférant la résistance aux inhibiteurs de NS5A sont localisées dans le domaine I de la protéine (principalement en positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 62, 92, 93). Enfin, certaines RAS sur la polymérase virale NS5B (en particulier S282T) confèrent une sensibilité diminuée à l'inhibiteur nucléotidique sofosbuvir. En pratique clinique, S282T est rarement détectée à cause de l'impact négatif qu'elle provoque sur l'activité catalytique de la polymérase virale. L'interprétation de la présence d'une ou de plusieurs RAS est parfois délicate car différents changements amino-acidiques peuvent être observés à une position donnée, et le niveau de résistance conféré varie en fonction de l'acide aminé et de l'antiviral administré. Par ailleurs, le niveau de résistance conféré par une RAS donnée varie d'un génotype (parfois d'un sous-type) viral à l'autre [2].

En pratique clinique, il n'y a pas d'indication à l'utilisation des tests de résistance génotypique avant l'instauration d'un traitement de première ligne. En revanche, après un

échec thérapeutique, la détermination du profil de résistance avant retraitement permet d'adapter le retraitement en fonction des mutations détectées [2,6]. L'incidence de l'échec thérapeutique associé à la résistance du VHC chez les patients ayant reçu des antiviraux de dernière génération dans les essais cliniques et dans la vraie vie varie entre 1 % et 6 % selon le traitement antiviral reçu [7], mais elle peut être bien plus élevée chez les patients infectés par certains sous-types viraux circulant en Asie ou en Afrique [8,9] comme cela est décrit au paragraphe suivant.

Variabilité génétique du VHC en Afrique et en Asie et impact sur la résistance du VHC aux AAD

En 2015, sur les 71 millions de personnes infectées par le VHC dans le monde, près de 34 millions vivaient en Afrique ou en Asie (https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/). Alors que les caractéristiques des variants du VHC circulant dans les pays du Nord ont été largement étudiées, celles des variants circulants en Afrique et en Asie, ainsi que celles de leurs polymorphismes naturels dans les régions NS3, NS5A et NS5B, n'ont été étudiées que très récemment.

Épidémiologie moléculaire des variants viraux circulant en Afrique

La majorité des données de polymorphismes naturels de résistance des variants du VHC circulant en Afrique proviennent de cohortes européennes [10,11], obtenues à partir d'échantillons de patients infectés d'origine africaine.

Dans la cohorte française du Centre national de référence des hépatites B, C et Delta, il a été observé une surreprésentation du sous-type 4r chez les patients originaires d'Afrique centrale en échec d'antiviraux [11]. L'analyse génétique approfondie par séquençage Sanger et par métagénomique shotgun a montré que les virus de sous-type 4r présentaient naturellement plusieurs polymorphismes du domaine I de NS5A (en position 28, 30 et 31) conférant une sensibilité réduite aux inhibiteurs de cette protéine, et sélectionnaient plus fréquemment la RAS S282C/T sur NS5B qui confère une sensibilité réduite au sofosbuvir [11]. Alors que le sous-type 4r est rarement détecté en Europe et aux États-Unis, il est fréquent dans plusieurs pays d'Afrique centrale [12]. Une étude récente de traitement de l'hépatite C par une combinaison sofosbuvir/ledipasvir, réalisée au Rwanda, a montré un taux de guérison de l'infection très faible (54 %) chez les patients infectés par un VHC de sous-type 4r, alors que le traitement était efficace (> 85 % de guérison) chez les patients infectés par d'autres sous-types du génotype 4 [8].

En ce qui concerne les variants viraux présents en Afrique de l'Ouest, une étude réalisée par une équipe anglaise [10] a montré également une forte proportion de sous-type 1 non-1a/1b chez les patients en échec d'antiviraux originaires de cette région d'Afrique. La guérison de l'infection était plus rare (75 %) chez les patients infectés par ces variants viraux que chez les patients infectés par d'autres génotypes. L'analyse génétique par séquençage Sanger a montré que la majorité des virus de sous-type 1l et un nouveau variant 1 (u/c 1) présentaient naturellement plusieurs polymorphismes du domaine I de NS5A (en position 24, 28 et 31) pouvant expliquer un taux d'échec thérapeutique significativement plus élevé chez les patients infectés par ces variants, comparativement aux patients infectés par les sous-types 1a ou 1b.

Données sur les souches virales circulant en Asie du Sud-Est

Dans les pays d'Asie du Sud-Est, les virus de génotypes 3 et 6 sont fortement prévalents et des données récentes montrent que certains sous-types viraux (comme les sous-types 3b et 6c-i) sont moins sensibles aux AAD :

- le sous-type 3b a une prévalence assez élevée en Thaïlande et en Chine. Des études moléculaires ont montré que le sous-type 3b porte naturellement des RAS sur la protéine NS5A en positions 30 et 31, qui confèrent à ce sous-type un très haut niveau de résistance à l'ensemble des inhibiteurs de NS5A *in vitro* [13]. Un essai clinique de phase III de traitement du VHC en Chine par la combinaison sofosbuvir + velpatasvir [14] a montré un taux de guérison de l'infection médiocre (50 %) chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de sous-type 3b, alors que le traitement était efficace (> 97 % de guérison) chez les patients infectés par d'autres sous-types viraux ;
- certains sous-types du génotype 6 (sous-types 6c-i) ont une prévalence élevée en Asie du Sud-Est. Une étude récente de traitement de l'hépatite C par une combinaison sofosbuvir/ledipasvir, réalisée en Birmanie, a montré un taux de guérison de l'infection faible (64 %) chez les patients infectés par ces sous-types viraux (GT-6c-i) [9], alors que le traitement était très efficace (95 % de guérison) chez les patients infectés par d'autres sous-types du génotype 6 [15].

Dans la perspective d'un accès élargi aux AAD et à leurs versions génériques dans les pays du Sud et régions à ressources limitées, il est indispensable de mieux comprendre la diversité des virus circulant dans les différentes régions du monde en raison de l'impact potentiel de la diversité génétique virale sur la sensibilité des tests diagnostiques et sur l'efficacité des traitements antiviraux [11]. À terme, ces données seront utiles pour optimiser la prise en charge thérapeutique et, en particulier, mieux définir les options d'AAD de première ligne.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: An update. *J Hepatol* 2014;61(1Suppl):S3-S13.

[2] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology* 2016;151:70-86.

[3] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77-87.

[4] Davis C, Mgomella GS, da Silva Filipe A, *et al.* Highly diverse hepatitis C strains detected in sub-Saharan Africa have unknown susceptibility to direct-acting antiviral treatments. *Hepatology* 2019;69:1426-41.

[5] Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic tools for HCV drug resistance testing. *Viruses* 2015;7:6346-59.

[6] European Association for the Study of the Liver. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.

[7] Pawlotsky JM. Retreatment of hepatitis C virus-infected patients with direct-acting antiviral failures. *Semin Liver Dis* 2019;39:354-68.

[8] Gupta N, Mbituyumuremyi A, Kabahizi J, *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Rwanda with ledipasvir-sofosbuvir (SHARED): A single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:119-126.

[9] Hlaing NKT, Mitrani RA, Aung ST, *et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-based direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus genotypes 1-4 and 6 in Myanmar: Real-world experience. *J Viral Hepat* 2017;24:927-35.

[10] Childs K, Davis C, Cannon M, *et al.* Suboptimal SVR rates in African patients with atypical genotype 1 subtypes: Implications for global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 2019;71:1099-105.

[11] Fourati S, Rodriguez C, Hézode C, *et al.* Frequent antiviral treatment failures in patients infected with hepatitis C virus genotype 4, subtype 4r. *Hepatology* 2019;69:513-23.

[12] Gupta N. Direct-acting antiviral treatment in sub-saharan Africa : A prospective trial of Ledipasvir/ sofosbuvir for chronic HCV infection in Rwanda (The Shared Study). The International Liver Congress. EASL – European Association for the Study of the Liver. 2018: Paris, France.

[13] Smith D, Magri A, Bonsall D, *et al*. STOP-HCV Consortium. Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. *Hepatology* 2019;69:1861-72.

[14] Wei L, Lim SG, Xie Q, *et al.* Sofosbuvir-velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: A single-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:127-34.

[15] Nguyen MH, Trinh H, Do S, *et al.* Open label study of 8 vs. 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir in genotype 6 treatment naïve or experienced patients. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1824-31.

Mécanismes immuno-pathologiques de l'infection VHC

Éliane Meurs

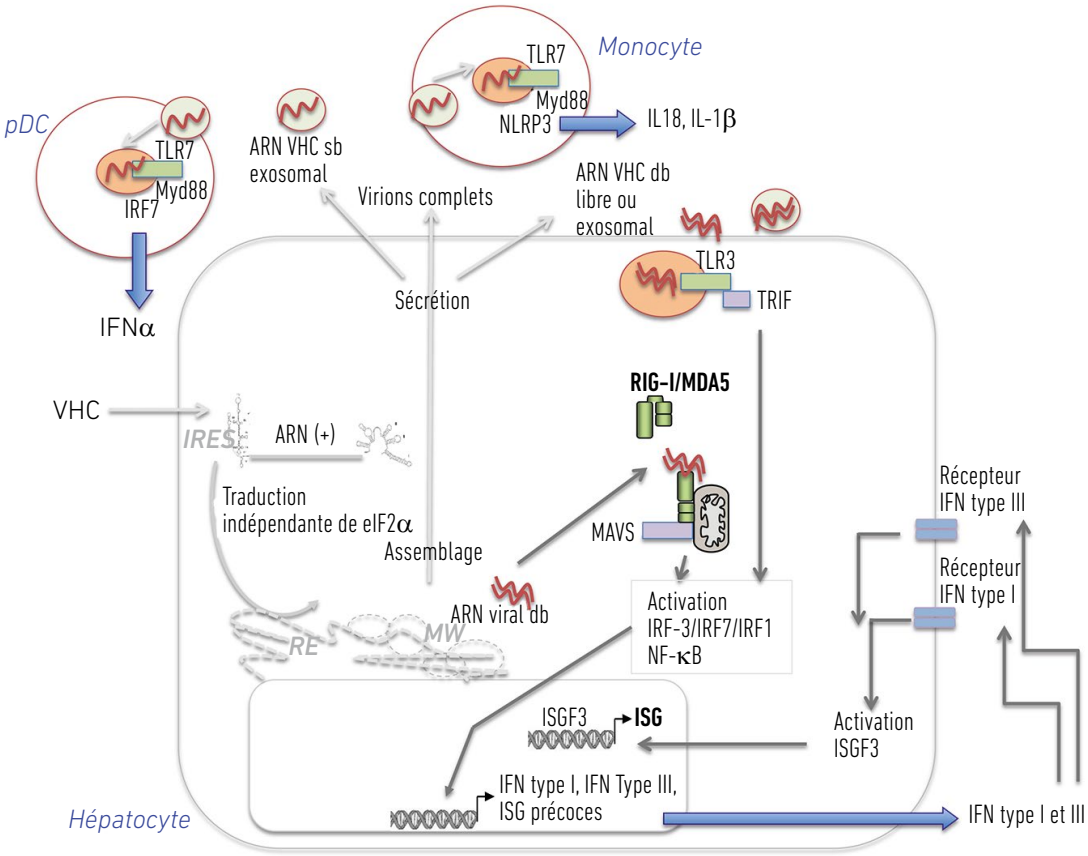
VHC et déclenchement de la réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée est déclenchée dès la reconnaissance par les cellules de motifs étrangers (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*) au niveau de capteurs spécifiques (PRR, *pathogen recognition receptor*). Ces différents capteurs activent alors les voies de signalisation conduisant à la synthèse des interférons de type I (IFNα, IFNβ) et de type III (IFNL) ainsi que de cytokines pro-inflammatoires, *via* les facteurs de transcription IRF3, IRF7, IRF1 et NF-kB. Les IFN déclenchent, d'une part, une réponse antivirale directement dans les cellules infectées *via* l'induction d'ISG (*IFN stimulated genes*) et d'autre part la réponse immunitaire adaptative par activation des cellules T, NK et la maturation des cellules dendritiques présentatrices d'antigène. L'infection d'hépatocytes par le VHC y entraîne l'apparition de structures virales à ARN double brin, soit présentes sur le génome viral lui-même, soit formées au cours de la réplication. Cet ARN est reconnu comme PAMP par les PRR cytoplasmiques RIG-I/MDA5 (*figure 1A*). Au cours de l'infection, les hépatocytes peuvent libérer des ARN viraux simple brin ou double brin, soit libres (provenant de débris cellulaires) soit secrétés des cellules par la voie exosomale. Ceci permet de renforcer la réponse immunitaire innée des hépatocytes *via* l'endocytose d'ARN double brin qui active le PRR endosomal TLR3, et d'activer les cellules immunitaires circulant dans le foie. Ainsi, l'activation de TLR3 dans une sous-population de cellules dendritiques (mDC2) y entraîne la synthèse d'IFN de type III. Les ARN viraux simple brin secrétés par la voie exosomale sont reconnus par le PRR endosomal TLR7 dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et les monocytes/macrophages. L'activation de TLR7 conduit à, respectivement, l'induction d'IFNα dans les pDC et à la production d'IL-1β et IL-18 *via* l'activation de l'inflammasome dépendant de NLRP3 dans les monocytes (*figure 1A*). Par ces mécanismes, environ 20 % des patients ont la possibilité d'éliminer le VHC lors de la phase aiguë de l'infection (revue dans [1]).

Mécanismes d'évasion du VHC à la réponse immunitaire innée

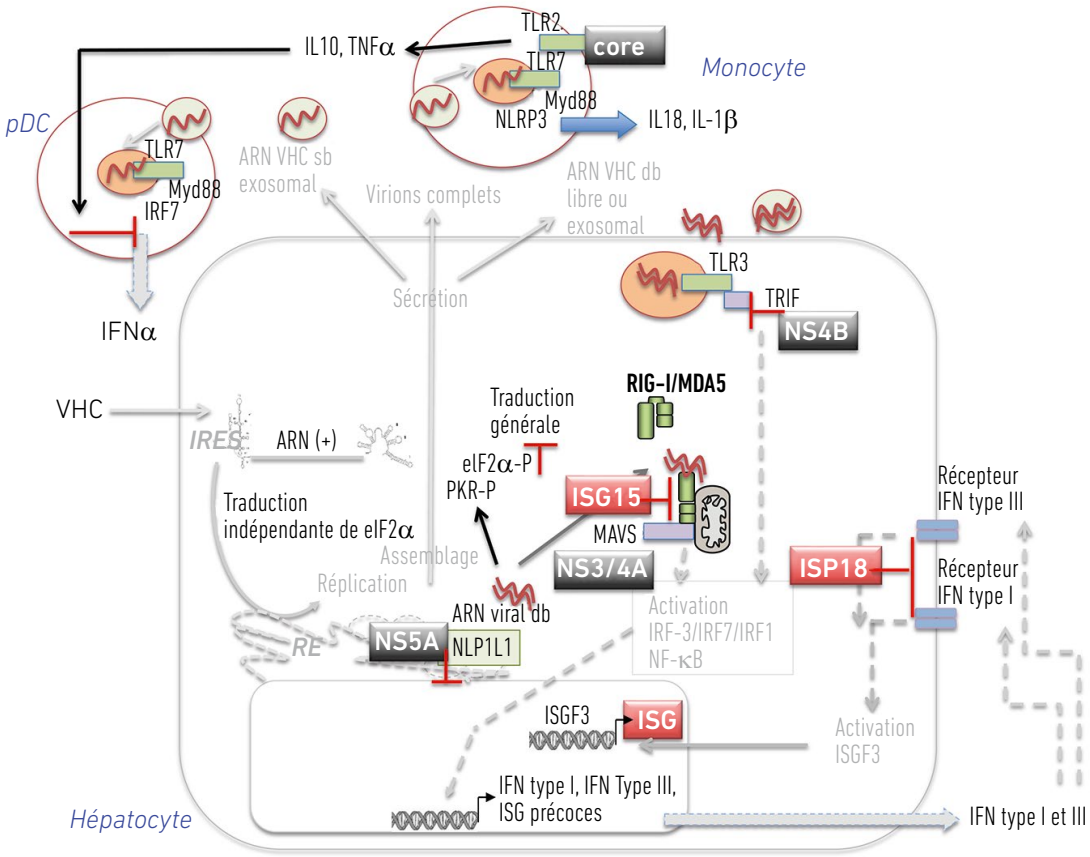
L'établissement de l'infection par le VHC en infection chronique peut s'expliquer en partie par la mise en place de mécanismes d'évasion à la réponse immunitaire innée. Parmi ceux-ci, on peut citer l'action de protéines virales et la capacité du VHC à exploiter des rétrocontrôles cellulaires et certains polymorphismes.

Figure 1 Activation et mécanismes d'évasion à la réponse immunitaire par le VHC
1A Activation de la réponse immunitaire par le VHC



Après endocytose du VHC dans la cellule, son génome, un ARN simple brin de polarité positive (+), entre dans le cytoplasme pour sa traduction au niveau du réticulum endoplasmique (RE), sa réplication et son assemblage. La structure de son IRES (internal ribosomal entry site) à son extrémité 5' est indépendante du facteur d'initiation eIF2α et conduit à la synthèse des protéines structurales puis non structurales. La réplication a lieu au sein d'un réseau de membranes (MW ou membranous web). Après assemblage, les virions sont secrétés des cellules. En plus des virions complets, la cellule peut sécréter des ARN viraux simple brin (sb) ou double brin (db), soit libres soit par la voie exosomale. Les structures db de l'ARN du VHC (forme réplicative ou structures db du génome lui-même) sont reconnues comme étrangères par la cellule au niveau des capteurs cytoplasmiques RIG-I et MDA5 ou endosomaux (TLR3). Ceux-ci enclenchent les voies de signalisation dépendantes de MAVS ou TRIF pour l'induction des premiers IFN de type I (IFNβ, IFNα 1) et type III (IFNL1) via *la phosphorylation de facteurs de transcription IRF3 et NF-kB (IFN type I) ou IRF1 et NF-kB (IFN type III), ainsi que l'induction de certains ISG précoces. Après leur sécrétion et liaison à leurs récepteurs spécifiques, les IFN déclenchent les voies de signalisation conduisant à l'activation de ISGF3 (facteurs de transcription STAT1/STAT2 et IRF9). Ceci permet l'amplification des transcriptions des IFN type I et III (IFNα 2, α_n ; IFNL2, L3),* via *l'induction de IRF7 qui agit en combinaison avec IRF3 et la synthèse de l'ensemble des ISG. Parmi les cellules du sang circulant dans le foie, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) et les monocytes reconnaissent l'ARN sb du VHC par leur capteur TLR7 après liaison d'exosomes contenant cet ARN et provenant des cellules infectées. Ceci conduit à la synthèse d'IFNα par la voie de signalisation Myd88/IRF7 dans les pDC et à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires IL18 et IL1-β par la voie Myd88/NLRP3 dans les monocytes.*

1B Principaux mécanismes d'évasion du VHC à la réponse immunitaire



Les formes ARN bicaténaires du VHC activent la PKR cellulaire qui phosphoryle le facteur d'initiation eIF2α, entraînant une inhibition de la traduction générale cellulaire, ce qui favorise les traductions virales. NS3/4A clive MAVS, ce qui abroge la voie de signalisation RIG-I/MDA5 conduisant à l'induction des IFN. NS4B active la caspase-8 et entraîne la dégradation de TRIF, ce qui abroge la voie TLR3. NS5A interagit avec la protéine NLP1L1 et empêche sa translocation dans le noyau. La protéine core peut être sécrétée dans le milieu intercellulaire, se fixer sur le récepteur TLR2 des monocytes pour y déclencher la synthèse de IL10 et TNFα qui vont inhiber les fonctions effectrices des pDC. ISG15 inhibe l'étape d'ubiquitination de RIG-I qui est nécessaire à sa liaison sur MAVS. USP18 se lie à une chaîne des récepteurs aux IFN et empêche la formation de ISGF3.

Action de protéines virales

L'activité de la protéase virale NS3/4A est requise pour le clivage des protéines non structurales à partir de la polyprotéine du VHC. En outre, NS3/4A clive la protéine MAVS (*mitochondrial antiviral signaling*), un adaptateur essentiel dans la voie d'induction d'IFN par RIG-I/MDA, et abroge ainsi cette induction (revue dans [1]). NS4B entraîne la dégradation de TRIF, l'adaptateur de la voie TLR3 *via* l'activation de la caspase-8 [2]. NS5A exerce un contrôle épigénétique sur l'induction des IFN en empêchant la translocation nucléaire de la protéine cellulaire NLP1L1 (*nucleosome assembly protein-1 like-1*), un modulateur positif de la transcription de gènes dépendants d'IRF3 [3]. La protéine Core, outre la formation de la nucléocapside virale, peut circuler librement dans le sang des patients infectés. La liaison de cette forme circulante au récepteur TLR2 des monocytes y déclenche la synthèse d'IL10 et de TNFα, ce qui entraîne une altération fonctionnelle des pDC (inhibition synthèse d'IFNα, apoptose) [4] (*figure 1B*).

Exploitation de rétrocontrôles cellulaires

Les structures virales à ARN double brin du VHC sont également reconnues par un autre capteur cellulaire, la kinase PKR (*protein kinase RNA dependent*), ce qui entraîne une inhibition de la traduction *via* la phosphorylation du facteur d'initiation eIF2α. Le VHC échappe judicieusement à ce contrôle car la structure de son IRES (*internal ribosomal entry site*), nécessaire pour démarrer sa traduction, ne dépend pas de eIF2α. Ainsi, l'expression virale est favorisée aux dépens de l'expression des protéines cellulaires, et notamment de l'IFN (revue dans [1]). Le système IFN est naturellement soumis à une régulation complexe *via* ses propres ISG, tel ISG15 qui interfère avec l'activation de RIG-I [5] et USP18 qui interfère avec l'activation des récepteurs de l'IFN [6] (*figure 1B*). Ces données ont permis d'expliquer des données cliniques paradoxales montrant la forte expression de ISG15 et USP18, mais non d'IFN chez des patients chroniquement infectés par le VHC et, de plus, résistants au traitement IFN [7]. Confortant les fonctions de ISG15 et de USP18, on peut noter l'expression élevée d'IFN accompagnée d'interféronopathies chez des patients déficients en ISG15 et en USP18 [8].

Polymorphismes

Deux SNP (*single nucleotide polymorphism*) majeurs, rs12979860(C/T) et rs368234815 (TT/ΔG), localisés au locus des IFN de type III sur le chromosome 19q13.13, permettent une bonne clairance du VHC, soit spontanée, soit après traitement IFN/ribavirine, lorsque leurs allèles CC (rs12979860) et TT (rs368234815) se trouvent associés de façon préférentielle. Le génotype CC du rs12979860 permet l'expression de IFNL3, ce qui expliquerait la mise en place d'une bonne réponse immunitaire. On a cependant récemment associé ce génotype à un risque d'inflammation hépatique et de fibrose chez les patients en infection chronique VHC, ce qui suggère que la progression en hépatite chronique pourrait diminuer si l'on pouvait mieux contrôler les niveaux intrahépatiques des ISG [9]. L'étude du rs368234815 a permis de découvrir l'existence d'un nouvel IFN de type III, l'IFNL4 [10]. Dans ce cas, paradoxalement, c'est l'arrêt de la transcription de IFNL4 par décalage de lecture (TT du rs368234815) qui permet une bonne réponse immunitaire et non sa production (allèle ΔG). Le rôle de IFNL4 n'est pas encore bien compris, mais une apparition de mutations d'adaptation dans NS5A en corrélation avec son expression indique qu'il a un rôle proviral [11].

Réponse immunitaire adaptative

Des expériences d'infection par le VHC chez le chimpanzé déplété en cellules T CD4 et CD8 ont démontré l'importance des cellules T CD8 de la réponse immunitaire adaptative dans la défense contre le VHC. Les cellules T CD8 se différencient correctement en cellules effectrices et mémoire (90 % et 10 % respectivement) au cours de l'infection aiguë chez les patients capables de résoudre spontanément l'infection. Par contre, chez les patients en infection chronique, l'exposition persistante des antigènes viraux, l'apparition de variants d'échappement ainsi que l'état d'inflammation constante déclenché par l'infection entraînent l'épuisement et/ou la mauvaise réponse de ces cellules dans leurs fonctions effectrices (diminution de la production d'IL2, de TNFα, augmentation de l'expression d'inhibiteurs de ces fonctions, tels que PD-1, TIM3, etc.) et un affaiblissement de leur capacité à se différencier en cellules mémoire (revue dans [12]).

L'identification récente d'un groupe de gènes exprimés dès la phase aiguë d'infection par le VHC dans les cellules T CD8 des patients chroniquement infectés, mais non de ceux qui vont résoudre l'infection, pourrait permettre la caractérisation de l'origine du dysfonctionnement des cellules T dans l'infection chronique [13]. Comme dans le cas de la réponse T, le VHC échappe à la réponse anticorps par ses taux élevés de réplication et de mutation. Cependant, la clairance virale lors d'infection aiguë a pu être associée à la production d'anticorps neutralisants à large spectre qui ciblent l'entrée virale au niveau de l'enveloppe E2 [14]. Ces données pourraient permettre d'avancer dans l'établissement de vaccins anti-VHC.

VHC et réponses immunitaires à l'ère des agents antiviraux directs

Le traitement PEG-IFNα/ribavirine (24-48 semaines), utilisé à partir de 2000, a conduit à 50-80 % de réponse virologique soutenue mais avec de nombreux effets adverses, dus à l'action systémique de l'IFNα. L'utilisation thérapeutique de IFNL1, dont l'action est limitée aux cellules épithéliales, était mieux supportée par les patients, avec une efficacité antivirale identique [15], mais elle a été supplantée par le succès des agents antiviraux directs (AAD). Le traitement AAD restaure à la fois les réponses immunitaires innée et adaptative, et réduit l'inflammation. Comme attendu, les inhibiteurs ciblant les protéines NS3 et NS5A contribuent à restaurer les réponses immunitaires, en plus d'inhiber la réplication du VHC, en combinaison avec les inhibiteurs de la polymérase NS5B (ex : sofosbuvir). Le traitement par AAD n'exclut cependant pas les rechutes possibles dans un faible nombre de cas. De plus, malgré l'élimination du virus par les AAD, le risque de développer un hépatocarcinome, bien que réduit, demeure encore, particulièrement chez les patients présentant une fibrose avancée [16].

La compréhension des mécanismes immuno-pathologiques déclenchés par le VHC est encore à poursuivre, ainsi que ceux permettant la clairance virale, *via* les anticorps neutralisants à large spectre, afin d'élaborer des stratégies pour améliorer la réponse adaptative et renforcer l'arsenal thérapeutique.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Dustin LB. Innate and adaptive immune responses in chronic HCV infection. *Curr Drug Targets* 2017;18:826-43.

[2] Liang Y, Cao X, Ding Q, *et al.* Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway. *PLoS Pathog* 2018;14:e1007075.

[3] Cevik RE, Cesarec M, Da Silva Filipe A, *et al.* Hepatitis C virus NS5A targets nucleosome assembly protein NAP1L1 to control the innate cellular response. *J Virol* 2017;91.

[4] Dolganiuc A, Chang S, Kodys K, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN-alpha and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection. *J Immunol* 2006;177:6758-68.

[5] Arnaud N, Dabo S, Akazawa D, *et al.* Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002289.

[6] Chen L, Li S, McGilvray I. The ISG15/USP18 ubiquitin-like pathway (ISGylation system) in hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1427-31.

[7] Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, *et al.* Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:7034-9.

[8] Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, *et al.* Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 2015;517:89-93.

[9] Park H, O'Brien TR, Rehermann B. The role of genetics in hepatic fibrosis among hepatitis C virus patients. *Hepatology* 2018;67:2043-5.

[10] Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, *et al.* A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet* 2013;45:164-71.

[11] Ansari MA, Pedergnana V, Ip C, *et al.* Genome-to-genome analysis highlights the effect of the human innate and adaptive immune systems on the hepatitis C virus. *Nat Genet* 2017;49:666-73.

[12] Holz L, Rehermann B. T cell responses in hepatitis C virus infection: Historical overview and goals for future research. *Antiviral Res* 2015;114:96-105.

[13] Wolski D, Foote PK, Chen DY, *et al.* Early transcriptional divergence marks virus-specific primary human CD8(+) T cells in chronic versus acute infection. *Immunity* 2017;47:648-63. e648.

[14] Kinchen VJ, Massaccesi G, Flyak AI, *et al.* Plasma deconvolution identifies broadly neutralizing antibodies associated with hepatitis C virus clearance. *J Clin Invest* 2019;130.

[15] Bruening J, Weigel B, Gerold G. The role of type III interferons in hepatitis C virus infection and therapy. *J Immunol Res* 2017;2017:7232361.

[16] Baumert TF, Juhling F, Ono A, *et al.* Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med* 2017;15:52.

Outils virologiques du diagnostic et de la prise en charge de l'infection par le VHC

Léa Duchesne, Stéphane Chevaliez

La mise à disposition d'antiviraux à action directe (AAD), en particulier pangénotypiques, a permis de grandement simplifier la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). En effet, les traitements s'administrent désormais par voie orale, requièrent une durée de traitement de seulement 2 à 3 mois en moyenne, n'entraînent que peu ou pas d'effets secondaires et diminuent considérablement le suivi virologique des patients au cours du traitement comparativement aux thérapies antérieures à base d'interféron pégylé. La cascade d'examens virologiques a ainsi pu être réduite à deux points clés : le diagnostic de l'infection et l'évaluation de la réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire l'absence de charge virale 12 ou 24 semaines après la fin du traitement. La détermination du génotype et celle du profil de résistance génotypique peuvent aussi avoir un rôle dans certaines situations cliniques.

Un tel allègement du bilan virologique initial et du suivi des patients rend théoriquement possible la prise en charge de populations pour lesquelles cela était autrefois difficile, en raison de leur manque d'accès aux infrastructures de santé : usagers de drogues, travailleurs du sexe, personnes incarcérées, migrants, populations de pays à ressources limitées, etc. Or, bien que le nombre de personnes mises sous traitement augmente depuis l'arrivée des AAD, la couverture thérapeutique reste globalement trop faible pour atteindre l'objectif d'élimination de l'hépatite C comme menace majeure pour la santé publique d'ici 2030 fixé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Le faible déploiement de ces traitements au niveau mondial résulte, d'une part, de la barrière économique que représente encore le prix des AAD dans certains pays, mais aussi du manque de moyens actuellement disponibles pour le diagnostic de l'hépatite C. Il a en effet été estimé que seules 20 % des personnes porteuses du VHC ont été à ce jour diagnostiquées [1]. Dans les pays à ressources limitées, où vivent 75 % des personnes infectées par le VHC, la proportion de sujets diagnostiqués est seulement de 6 % [1].

Le diagnostic de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps du VHC suivie, chez les personnes pour lesquelles ce test est positif, par la recherche d'ARN viral afin de confirmer la présence d'une infection active. La prévalence de l'hépatite C en population générale étant faible (< 1 %), cette procédure en deux étapes avait été adoptée afin d'éviter les coûts inutiles qu'engendrerait la réalisation d'un test moléculaire en première intention, au coût bien plus élevé qu'un test sérologique. En ce qui concerne l'évaluation de la RVS, elle se fait également par la recherche de l'ARN du VHC. Les techniques classiques sérologiques et moléculaires utilisées pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite C, disponibles en routine dans les laboratoires de biologie médicale des pays à haut revenus, sont encore peu répandues dans certains pays du Sud, en raison de leur prix et des infrastructures qu'elles requièrent. Le développement de nouveaux outils virologiques permettant l'accès, à

la fois logistique et économique, au diagnostic de l'hépatite C aux populations que les outils classiques ne permettent pas d'atteindre, est primordiale dans l'objectif d'élimination de l'hépatite C.

Méthodes classiques de diagnostic du VHC

La détection des anticorps du VHC est basée sur l'utilisation de tests immunologiques de 3e génération. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les dosages immuno-enzymatiques type ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et les dosages microparticulaires utilisant la technologie de chimiluminescence (CMIA). Les tests commerciaux actuellement disponibles détectent des anticorps dirigés contre des protéines structurales (protéine de capside) et non structurales du virus (protéines NS3, NS4 et NS5). Ce sont des tests pour la plupart automatisés permettant de traiter un grand nombre d'échantillons. Leurs performances analytiques sont satisfaisantes : les tests ELISA et CMIA ont une sensibilité ⩾ 95 % pour une spécificité ⩾ 99 %.

La détection et la quantification de l'ARN du VHC sont réalisées à l'aide de méthodes dites d'amplification en temps réel. Les résultats doivent être exprimés en unités internationales par millilitre (UI/mL) afin de comparer les résultats émanant de différents laboratoires et utilisant des techniques différentes. Ces techniques bénéficient d'un large intervalle de quantification linéaire, adapté à la mesure des valeurs observées en pratique clinique, en l'absence comme en cours d'un traitement antiviral. Plusieurs trousses commerciales de PCR (*polymerase chain reaction*) ou TMA (*transcription-mediated amplification*) sont disponibles. À côté des trousses plus anciennes (Abbott RealTime HCV® et CAP/CTM HCV 2.0®), de nouvelles trousses ont vu le jour (Xpert HCV Viral Load®, Aptima HCV Quant Dx®, ALINITY m HCV assay®). Bien que les prises d'essai soient encore importantes (500 à 1 000 µL), des progrès ont été faits, en particulier dans la diminution du temps d'analyse et le traitement instantané des échantillons qui permettent ainsi un rendu plus rapide des résultats de charge virale (CV) aux cliniciens. Les performances de ces tests de quantification sont très satisfaisantes.

Cependant, malgré leurs avantages, ces techniques représentent dans certains contextes un frein au diagnostic. En effet, dans les pays à faible revenu, les infrastructures disposant du personnel et de l'équipement nécessaires à ce type d'analyses ne sont souvent présentes que dans les métropoles. Une telle centralisation représente une barrière à l'accès au diagnostic. Le transport des échantillons depuis les zones rurales jusqu'aux laboratoires centraux est par ailleurs difficilement envisageable. Ces examens s'effectuent traditionnellement sur des échantillons de sérum ou de plasma obtenus par centrifugation à partir d'un prélèvement veineux. Or, des prélèvements de ce type doivent être conservés à basse température afin d'éviter la dégradation des biomarqueurs, en particulier pour les acides nucléiques. Leur transport nécessite donc la mise en œuvre d'un circuit de transport réfrigéré, difficilement réalisable dans certains pays à ressources limitées. Il revient donc au patient de se déplacer jusqu'au centre de prélèvement. Le coût d'un tel déplacement ainsi que celui des tests en eux-mêmes (30 à 200 US$) rendent ces examens inabordables pour une grande partie des populations. Ces prérequis financiers et logistiques représentent aussi une barrière à l'usage de ces techniques pour le dépistage des populations marginalisées et précaires des pays

à hauts revenus, dont l'accès aux soins est structurellement restreint. La nécessité d'effectuer plusieurs visites avant d'obtenir le résultat final du diagnostic diminue par ailleurs la rétention des personnes diagnostiquées dans le système de soins.

L'antigène de capside du VHC : un premier pas vers la simplification du diagnostic de l'hépatite C ?

L'antigène de capside du VHC (AgC) peut être détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHC. L'AgC est un marqueur indirect de la réplication virale et, de ce fait, constitue une alternative aux techniques de détection et de quantification de l'ARN du VHC. Des trousses standardisées utilisant des techniques immuno-enzymatiques ou microparticulaires sont disponibles. Le test automatisé et standardisé le plus couramment utilisé est le test Architect HCV Core Antigen® (Abbott). Dans une méta-analyse évaluant les performances diagnostiques des tests AgC actuellement disponibles par rapport à celles des tests ARN, le test Architect HCV Core Antigen® avait une sensibilité de 93,4 % [IC 95 % : 90,1-96,4 %] et une spécificité de 98,8 % [IC 95 % : 97,4-99,5 %] [2]. En ce qui concerne les autres tests, trop peu d'études de bonne qualité étaient disponibles pour évaluer leurs performances. Le titre en AgC est recommandé par l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) et l'OMS comme marqueur indirect de la réplication virale pour le diagnostic et la décision de traiter, en particulier pour les contextes où les ressources en santé sont limitées et ne permettent pas d'effectuer de tests ARN [3,4]. Alors que l'EASL recommande son utilisation dans le suivi 24 semaines post-traitement, l'OMS juge les preuves disponibles comme insuffisantes pour le recommander [3,4], en raison de sa sensibilité sous-optimale. En effet, des résultats faussement négatifs ont été observés chez les personnes ayant une faible CV. Cependant, la plupart des patients en échec thérapeutique ont une CV supérieure à 3,5 Log UI/mL et devraient donc pouvoir être correctement détectés par ce test. Plusieurs études ont d'ailleurs montré une sensibilité et spécificité de la détection de l'AgC de 100 % pour l'évaluation de la RVS [5,6] ; il faut cependant noter les faibles effectifs de patients en échec virologique inclus dans ces études.

Les tests de détection et de quantification de l'AgC coûtent actuellement entre 7 et 45 euros, soit jusqu'à 10 fois moins qu'un test ARN quantitatif mais environ le même prix que les tests qualitatifs [4]. Plusieurs études menées dans des pays à revenu intermédiaire ou élevé ont montré que le remplacement de la détection de l'ARN par celle de l'AgC pour confirmer la présence d'une infection active est coût-efficace [7,8]. Des études économiques doivent néanmoins être mises en place pour valider ce résultat dans le contexte des pays à faible revenu, où le facteur économique est une barrière majeure au développement de programmes de diagnostic de l'hépatite C. La détection de l'AgC représente un pas vers la simplification ainsi que la baisse du coût du processus de diagnostic du VHC. Cependant, elle nécessite le même type d'infrastructure que les techniques de référence et ne peut donc, à elle seule, constituer à l'heure actuelle une réponse au problème de la centralisation des capacités diagnostiques dans les pays à ressources limitées ou au manque d'accès au diagnostic des populations marginalisées dans les pays développés.

Le prélèvement sur papier buvard : comment amener le patient au laboratoire

Le prélèvement sur papier buvard, ou *dried blood spot* (DBS), permet la conservation d'échantillons de sang sous forme séchée, qui peuvent alors être envoyés ou transportés sans système de réfrigération jusqu'à un laboratoire pour y être ensuite analysés ou stockés à – 20 °C ou – 80 °C. Le prélèvement sur DBS permet le recueil et la conservation de sang veineux mais également de sang capillaire prélevé au bout du doigt du patient. Dans ce dernier cas, la facilité du prélèvement permet de déléguer sa réalisation à un personnel non soignant, tels que les travailleurs de santé communautaire, et de mettre en place des stratégies de dépistage reposant sur les structures de santé primaires plutôt que sur les centres de référence. De plus, en évitant la ponction veineuse, l'usage de papier buvard représente un mode de prélèvement alternatif intéressant dans les cas où le caractère invasif de la phlébotomie peut être délétère, chez les nourrissons ou les injecteurs de drogue par exemple. La plupart des papiers filtres contiennent plusieurs cercles pré-imprimés ou « spots » correspondant à un volume de sang de 50 à 70 µL et permettent ainsi de réaliser des analyses sérologiques et moléculaires. En cas de test positif pour les anticorps VHC, il est donc possible de détecter l'ARN du VHC à partir d'un autre spot du même buvard et de réduire ainsi le processus du diagnostic à une seule visite. Enfin, bien que les échantillons collectés sur papier buvard nécessitent un protocole spécifique de pré-extraction à l'aide de tampons spécifiques, ils peuvent être analysés avec les mêmes tests que ceux utilisés pour les échantillons de sérum ou de plasma. Les résultats des tests varient en fonction de plusieurs paramètres tels que la qualité et le volume de sang recueilli, la qualité du papier filtre, le tampon de pré-extraction, la méthode de détection utilisée et les conditions de stockage.

Le DBS est sensible et spécifique pour la détection des anticorps VHC à l'aide de tests immunologiques de 3e génération. Néanmoins, une redéfinition du seuil d'interprétation est un prérequis indispensable afin d'optimiser la justesse diagnostique. Une méta-analyse récente regroupant 19 études montrait une spécificité de 99 % et une sensibilité de 98 % [9]. Concernant la détection de l'ARN du VHC à partir de DBS, bien qu'il n'existe à ce jour aucune trousse commerciale la permettant, une bonne corrélation des niveaux d'ARN mesurés à partir de sang total déposé sur DBS et sérum ou plasma est généralement observée, et ce quel que soit le niveau de CV et le génotype [10,11]. La limite de quantification à partir de DBS est de l'ordre de 500 UI/mL (c'est-à-dire 2,7 Log UI/mL), soit 30 à 50 fois plus élevée que la limite de quantification à partir d'un sérum ou plasma, en accord néanmoins avec la limite fixée par l'EASL (≤ 1 000 UI/mL) [3]. Une revue exhaustive des données de la littérature rapportait des sensibilités comprises entre 80 % et 100 % et des spécificités comprises entre 94 % et 100 % [11]. Concernant la détection de l'AgC du VHC à partir de DBS, la spécificité est satisfaisante ; cependant, la sensibilité de détection et de quantification de l'AgC à partir de DBS est faible chez les patients ayant un ARN du VHC positif, de l'ordre 65 %, atteignant 89 % pour les sujets ayant une CV supérieure à 3 000 UI/mL [10,12]. La sensibilité est nettement améliorée lorsque 2 spots de sang sont utilisés. Enfin, la détermination du génotype peut être réalisée à partir de sang total déposé sur DBS. La région NS5B, l'une des régions du génome viral les plus utilisées pour la détermination du génotye, est amplifiée dans la majorité

des cas (> 70 %). Une charge virale ⩾ 3 Log UI/mL est néanmoins nécessaire pour une amplification génomique de la région NS5B.
Des études réalisées auprès d'usagers de drogues et de populations carcérales en Grande-Bretagne ont montré que l'utilisation de DBS permettait d'augmenter le taux de diagnostic du VHC dans ces populations [13]. Par ailleurs, quelques études ont montré l'efficacité des DBS pour le dépistage des hépatites C et B dans les pays à ressources limitées, bien que l'absence de procédés automatisés pour leur utilisation ait été identifiée comme un potentiel obstacle à leur mise en œuvre dans ces pays [14].
En résumé, l'utilisation de DBS permet de relier facilement les régions périphériques aux laboratoires centralisés tout en limitant le nombre de prélèvements. Cependant, en raison du délai de transport et de réalisation des analyses en laboratoire, le résultat des tests sur DBS ne peut être communiqué au patient le jour-même du prélèvement. Les stratégies reposant sur leur utilisation doivent donc être accompagnées de mesures permettant de garantir la rétention dans le système de soins des personnes diagnostiquées, malgré le délai entre le processus de diagnostic et l'annonce de ce dernier.

Tests *point of care* (POC) : délocaliser le laboratoire auprès du patient

Les tests dits *point of care* (POC) permettent d'effectuer des analyses biologiques de manière délocalisée, dans des centres de santé périphériques ou au chevet même du patient. Les critères ASSURED ont été développés par l'OMS afin d'évaluer l'adéquation de ces tests aux caractéristiques des environnements aux ressources en santé restreintes. Selon ces critères, un test POC devrait être peu coûteux, précis, simple à utiliser et à interpréter, rapide, stable dans des conditions extrêmes, ne nécessiter aucun ou peu de matériel ancillaire et être culturellement acceptable. Il existe deux types de tests POC : des tests immunologiques ou tests de diagnostic rapide (TDR), qui permettent la détection rapide des anticorps VHC, et des tests non-immunologiques permettant la détection, voire la quantification, de l'ARN du VHC. Le principal intérêt de ces tests est l'utilisation de matrices biologiques non conventionnelles, telles que le sang total capillaire ou la salive.
De nombreux TDR sur carte ou bandelettes existent pour la détection des anticorps VHC. Ils présentent l'avantage de ne pas nécessiter de source d'énergie, leur fonctionnement étant purement mécanique, et de pouvoir fournir en peu de temps (5 à 20 minutes) un résultat qualitatif, le plus souvent colorimétrique et donc extrêmement simple à interpréter. Une récente méta-analyse a estimé la sensibilité et la spécificité des principaux TDR actuellement disponibles pour la détection des anticorps VHC à 98 % [IC 95 % : 98-100 %] et 100 % [IC 95 % : 100-100 %] [15] lorsque les tests étaient réalisés à partir de sang total. La sensibilité des tests salivaires était légèrement plus faible (94 % [IC 95 % : 93-96 %]). Leur spécificité en revanche était la même que celle des tests réalisés à partir de sang total (100 % [IC 95 % : 100-100 %]). Au vu de leurs performances, de leur faible coût et de leur simplicité d'utilisation, ils sont maintenant recommandés par l'OMS et l'EASL pour le dépistage de l'hépatite C, en particulier dans les régions périphériques ou auprès des populations difficiles à atteindre [3,4].

Depuis très peu de temps, des tests POC capable de détecter l'ARN du VHC sont disponibles. Le premier à avoir été évalué et mis sur le marché est le test Xpert HCV Viral Load Fingerstick® (Xpert HCV VL FS) sur la plateforme GeneXpert (Cepheid, Sunnyvale, CA). D'abord seulement disponible pour une utilisation sur échantillon de sang veineux, ce test a récemment été adapté pour les prélèvements de sang capillaire (100 µL), avec un résultat disponible en moins de 60 minutes. La plateforme GeneXpert se décline en plusieurs modèles dont la taille varie en fonction du nombre de modules d'analyse disponibles (un module correspondant à l'emplacement d'une cartouche « réactif »). Chaque module peut fonctionner de manière indépendante, permettant l'analyse simultanée de différents échantillons ainsi que l'utilisation de tests visant différents marqueurs sur une même plateforme. Cependant, son besoin d'un apport continu en électricité et sa taille (au minimum 30 cm de haut) restreignent sa mise en place à des régions équipées d'un minimum d'infrastructures. Une version avec batterie rechargeable a été récemment mise au point, mais le test pour la détection de l'ARN du VHC n'est pas encore disponible pour ce modèle. Les performances de ce test sont similaires à celles utilisant du sérum ou du plasma pour la détection et la quantification de l'ARN VHC [16,17]. Avec une limite de détection de 40 UI/mL et une limite de quantification de 100 UI/mL, l'utilisation du test Xpert HCV VL FS® pour l'évaluation de la RVS ne devrait entraîner que peu de faux négatifs. Les premières études ayant évalué les performances du Xpert HCV VL FS® dans ce cadre ont d'ailleurs obtenu d'excellents résultats [17,18] ; mais, là encore, le faible effectif de patients en échec de traitement ne permet pas de généraliser ces résultats.

Le test Genedrive® (Genedrive Diagnostics, Manchester, UK) repose lui aussi sur l'utilisation d'une plateforme d'analyse portative et automatisée dans laquelle s'insère une cartouche après le dépôt de l'échantillon dans cette dernière. Cependant, le test n'est validé qu'avec des échantillons de plasma, ce qui implique l'ajout d'une étape de centrifugation de l'échantillon avant analyse et réduit son potentiel de décentralisation. En revanche, avec une taille de 18 centimètres, un poids inférieur à 600 grammes et la présence d'une batterie intégrée rechargeable, la plateforme Genedrive peut être transportée même dans les zones les plus excentrées et elle fournit un résultat en 90 minutes. Une première étude réalisée sur plus de 1 000 individus a estimé la sensibilité de ce test à 98,8 % et sa spécificité à 99,2 % [19]. À ce jour, aucune étude n'a encore été menée pour en déterminer les performances pour l'évaluation de la RVS. Bien que sa limite de détection soit estimée à 2 362 UI/mL [IC 95 % : 1 966-2 788 UI/mL), ce test permettrait l'identification de la plupart des patients éligibles à un traitement ou à un retraitement en cas d'échec thérapeutique.

L'implantation du GeneXpert dans plusieurs pays à ressources limitées s'est montrée efficace pour réduire le délai de mise sous traitement [20]. Malgré cette efficacité opérationnelle, le coût unitaire de ces tests POC, bien que moins élevé que pour les tests classiques de quantification de l'ARN (12,35-17,10 US$ pour le test GeneXpert, 25-35 $ pour le test Genedrive), risque de représenter une barrière économique à leur déploiement. Par ailleurs, chacune de ces plateformes a un coût substantiel : entre 11 530 et 71 000 US$ selon le nombre de modules voulu pour la première, 4 153 $ pour la seconde [21]. La plateforme GeneXpert présente cependant l'avantage d'être déjà utilisée dans de nombreux pays à ressources limitées dans le cadre du diagnostic d'autres maladies, en particulier la tuberculose et l'infection à VIH. Mettre en œuvre une stratégie de diagnostic reposant sur son utilisation

pourrait donc nécessiter un investissement initial moindre que pour d'autres outils. En revanche, les cartouches Xpert HCV VL FS contiennent des produits toxiques qui rendent nécessaire leur incinération à plus de 850 °C ; développer un circuit adapté d'élimination de ces déchets pourrait aussi entraîner un investissement conséquent. Les cartouches Genedrive ne contenant pas de produits toxiques, leur retraitement en vu d'une élimination est en théorie plus simple.
À ce jour, aucun test POC permettant la détection de l'AgC n'a été commercialisé. La détection de l'AgC reposant sur une technique immuno-enzymatique ou chemiluminescente, un tel outil devrait avoir un coût plus abordable que celui des tests de détection de l'ARN du VHC, en particulier si un test qualitatif est développé. Si un outil à faible coût et suffisamment performant est développé, ce test pourrait permettre la mise en place de stratégies en une étape et, ainsi, de simplifier au maximum le processus de diagnostic du VHC.

Conclusion

Le principal enjeu actuel concernant le diagnostic et le suivi de l'hépatite C est de rendre accessible l'identification d'un caractère actif de l'infection, que ce soit *via* la recherche d'ARN ou celle d'AgC, en tout lieu. Atteindre cet objectif implique de pallier le manque de délocalisation et d'accessibilité financière des outils permettant la réalisation de ces examens. Des alternatives aux techniques de référence sont d'ores et déjà disponibles ; leurs caractéristiques, au regard des enjeux mentionnés ci-dessus, sont rassemblées dans le *tableau 1*. Tous, excepté la détection de l'AgC sur DBS, ont montré une sensibilité et une spécificité satisfaisantes pour être utilisés pour le diagnostic du VHC. Cependant, le manque de procédure automatisée pour la réalisation des tests du VHC sur DBS pourrait freiner leur mise en place à grande échelle. Bien que cela reste à valider avec des études de terrain, la plupart de ces technologies semblent également prometteuses pour l'évaluation de la RVS. Combler au plus vite ce manque de données est primordial afin de permettre aux décideurs en santé de choisir la stratégie de diagnostic et de suivi la plus adaptée au contexte considéré, en particulier dans les pays à faible revenu ainsi qu'auprès des populations marginalisées et précaires des pays du Nord. En effet, au regard des différences épidémiologiques et de ressources en santé existantes entre les différents pays touchés, il est probable que la solution pour décentraliser et simplifier ces deux processus ne soit pas unique, faisant de cette diversité d'outils une force.
Un autre obstacle au déploiement de ces outils est leur coût. En effet, bien que les tests POC et la détection de l'AgC permettent la baisse du prix de la confirmation virémique, le budget requis pour mettre en place des stratégies reposant sur ces outils risque d'être encore trop élevé pour pouvoir être absorbé sur le moyen terme par les budgets en santé des pays à ressources limitées.
Face à ces obstacles structurels, l'engagement des gouvernements et des instances de santé internationales engagées dans la lutte contre l'hépatite C va donc probablement être primordial dans la mise en place d'études permettant de répondre à ces questions techniques restantes, mais aussi pour négocier les prix de ces technologies et les rendre abordables globalement.

Tableau 1 Caractéristiques des outils virologiques pouvant permettre la simplification, la délocalisation et la réduction du coût du diagnostic et du suivi de l'hépatite C

	ARN du VHC			AgC du VHC	
	Test en laboratoire sur DBS	Test POC GeneXpert Fingerstick®	Test POC Genedrive®	Test en laboratoire sur sérum	Test en laboratoire sur DBS
Décentralisation	Zones périphériques	Centres de santé primaire	Zones périphériques	Non	Zones périphériques
Type de prélèvement	Sang capillaire au bout du doigt	Sang capillaire au bout du doigt	Plasma après centrifugation de sang veineux obtenu par ponction	Sang veineux par ponction	Sang capillaire au bout du doigt
Formation requise	Élevée	Minimale	Minimale	Élevée	Élevée
Performances					
Sensibilité pour le diagnostic (%)	98	95,5	98,8	93,4	64,1-88,6
Limite de détection (UI/mL)	> 500	40	2 362	500-3 000	?
Nombre de visites requises (hors annonce du diagnostic)	1	1	1	2	1
Délai d'obtention du diagnostic	Plusieurs heures/jours	58 minutes	90 minutes	Plusieurs heures/jours	Plusieurs heures/jours
Entrée dans le système de soins suite au diagnostic	Besoin d'un dispositif pour garantir l'entrée dans le système de soins	Potentiellement directe	Potentiellement directe	Besoin d'un dispositif pour garantir l'entrée dans le système de soins	Besoin d'un dispositif pour garantir l'entrée dans le système de soins
Coût par test	Quantitatif : 30-200 US$ Qualitatif : 43-51 US$ + prix du DBS (~ 3 €)	12,35-17,10 US$	25-35 US$	7-45 €	7-45 € + prix du DBS (~ 3 €)

VHC : virus de l'hépatite C ; AgC : antigène de capside du VHC ; DBS : dried blood spot ; POC : point of care.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. 83 p. [Internet] http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[2] Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, *et al.* Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:345-55.

[3] EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C (2018) [Internet] https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/

[4] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: WHO, 2017. 204 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[5] Lamoury FMJ, Soker A, Martinez D, *et al*. Hepatitis C virus core antigen: A simplified treatment monitoring tool, including for post-treatment relapse. *J Clin Virol* 2017;92:32-8.

[6] Chevaliez S, Feld J, Cheng K, *et al*. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther* 2018;23:211-7.

[7] Jülicher P, Galli C. Identifying cost-effective screening algorithms for active hepatitis C virus infections in a high prevalence setting. *J Med Econ* 2018;21:1-10.

[8] Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, *et al*. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2015;62:1396-404.

[9] Lange B, Cohn J, Roberts T, *et al*. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): Two systematic reviews and meta-analyses. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl1):700.

[10] Soulier A, Poiteau L, Rosa I, *et al*. Dried blood spots: A tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J Infect Dis* 2016;213:1087-95.

[11] Lange B, Roberts T, Cohn J, *et al*. Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples - A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl1):693.

[12] Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, Soker A, *et al*. Evaluation of a hepatitis C virus core antigen assay in plasma and dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2018;20:621-7.

[13] Coats JT, Dillon JF. The effect of introducing point-of-care or dried blood spot analysis on the uptake of hepatitis C virus testing in high-risk populations: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy* 2015;26:1050-5.

[14] Chevaliez S, Pawlotsky J-M. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol* 2018;69:916-26.

[15] Tang W, Chen W, Amini A, *et al*. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis C antibody: A meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl1):695.

[16] Grebely J, Lamoury FMJ, Hajarizadeh B, *et al*. Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: A cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:514-20.

[17] Gupta E, Agarwala P, Kumar G, *et al.* Point -of -care testing (POCT) in molecular diagnostics: Performance evaluation of GeneXpert HCV RNA test in diagnosing and monitoring of HCV infection. *J Clin Virol* 2017;88:46-51.

[18] Calvaruso V, Bronte F, Ferraro D, *et al*. HCV-FiS (HEpatitis C Virus Finger-stick Study): HCV RNA point-of-care testing by GeneXpert in the setting of DAA therapy. *J Hepatol* 2018;68:S255-6.

[19] Llibre A, Shimakawa Y, Mottez E, *et al*. Development and clinical validation of the Genedrive point-of-care test for qualitative detection of hepatitis C virus. *Gut* 2018;67:2017-24.

[20] Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, *et al*. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet* 2011;377:1495-505.

[21] Putting HIV and HCV to the Test, 3rd Ed, 2017. Médecins Sans Frontières Access Campaign. [Internet] https://msfaccess.org/putting-hiv-and-hcv-test-3rd-ed-2017

Manifestations cliniques de l'infection par le VHC

Coordination : Koffi Alain Attia

Manifestations hépatiques de l'infection par le VHC

Roger Sombié

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 71 millions le nombre de personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde, et à 399 000 le nombre de morts survenues en 2016 en rapport avec ses complications hépatiques (cirrhose et/ou carcinome hépatocellulaire [CHC]) [1]. Non traitée, l'hépatite C évolue naturellement vers une cirrhose dans 10 à 20 % des cas après 20 ans d'infection [2]. Le CHC constitue une complication majeure, avec un risque de 0 à 3 % par année d'évolution. Il survient principalement chez des patients ayant une cirrhose.
La révolution thérapeutique qu'ont représenté les antiviraux anti-VHC à action directe (AAD), permettant d'éradiquer le VHC dans l'immense majorité des cas avec les générations les plus récentes de médicaments, doit changer le paradigme de la perception de cette infection, certes très longtemps silencieuse mais délétère silencieusement.
Ce chapitre aborde les complications hépatiques de l'infection par le VHC et l'impact de la co-infection par le VIH sur la dynamique de ces complications.

Hépatite C aiguë

La majorité des patients atteints d'hépatite C aiguë sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques (fatigue, anorexie, inappétence, douleurs abdominales légères à modérées, fièvre minime, nausées/vomissements, douleurs musculaires, troubles de l'humeur). Habituellement, cette phase aiguë passe inaperçue, et il faut y penser devant une élévation des transaminases ou un ictère, en particulier s'il existe un contexte d'usage de drogue par voie intraveineuse ou d'infection sexuellement transmissible, en particulier chez des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes.
L'ictère est le signe clinique le plus fréquemment observé (68 % des cas) avec urines foncées et selles décolorées (39 %), troubles digestifs (35 %) ou encore douleurs abdominales, principalement au niveau de l'hypocondre droit [3].
L'insuffisance hépatique fulminante survient chez moins de 1 % des patients infectés, mais peut être plus fréquente en présence d'une co-infection à VHB chronique.
Le diagnostic en phase aiguë, évoqué sur une élévation des transaminases, repose sur la détection de la réplication virale mesurée par PCR-VHC positive. Les anticorps anti-VHC apparaissent habituellement 4 à 6 semaines après l'infection. Les tests ELISA de 3e génération, détectant plusieurs déterminants antigéniques du VHC (noyau, NS3, NS4, NS5), ont permis une augmentation de leur sensibilité, même si leur performance n'est pas optimale chez les sujets immunodéprimés (infectés par le VIH, en hémodialyse, transplantés d'organe).

Chez 20 à 30 % des patients présentant une infection aiguë à VHC, le virus disparaît spontanément dans l'année suivant le début de l'infection (médiane 16 semaines). Dans une étude multi-pays ayant évalué les facteurs prédictifs de résolution spontanée après une infection VHC récente, les femmes avaient 2 fois plus de chances de guérison spontanée que les hommes [4]. Les autres facteurs prédictifs de clairance spontanée étaient : le présence de l'allèle IL28B CC (*vs* CT/TT, AHR 2,26 ; IC 95 % 1,52-3,34) et le génotype 1 du VHC (*vs* génotypes non 1, AHR 1,56 ; IC 95 % 1,06-2,30). Seuls 11 % des patients virémiques à six mois élimineront spontanément le virus de l'hépatite C [5]. Chez les personnes vivant avec le VIH, la réduction de 2 log de la charge virale VHC 4 semaines après une infection aiguë apparaît comme un excellent prédicteur de la résolution spontanée de l'infection.

Fibrose et cirrhose

La majorité des patients ayant une hépatite C aiguë passe à la chronicité, avec une progression de la fibrose très variable d'un patient à l'autre. L'hépatite C chronique reste souvent asymptomatique, même si une proportion significative de patients présente des symptômes généraux et non spécifiques (fatigue chronique, troubles du sommeil). Seule une minorité de patients va développer une cirrhose, après plusieurs décennies d'infection. Après 20 ans d'évolution, on estime la progression vers la cirrhose à 10-20 % des cas [6].

Plusieurs facteurs de progression de la fibrose ont été identifiés : âge lors de la contamination, sexe masculin, consommation d'alcool, co-infections virales (VIH, VHB), obésité et insulinorésistance en sont les principaux [5-7]. Chez les sujets infectés avant l'âge de 40 ans, la progression de la fibrose est plus lente, expliquée par une capacité plus élevée de réparation à une agression chronique du foie chez le sujet jeune. Les hommes auraient une progression 2,5 fois plus rapide que les femmes, suggérant un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse. Une consommation d'alcool (généralement > 50 g/j) est corrélée à une progression plus rapide de la fibrose. Outre ses effets directs sur la fibrogenèse, l'alcool pourrait affecter la réponse immunitaire responsable d'une augmentation de l'ARN-VHC sérique et intra-hépatique [8]. Plusieurs études basées sur des analyses de biopsies ont pu montrer le rôle important de l'obésité et de la stéatose hépatique sur l'accélération de la progression de la fibrose hépatique.

Évaluation de la sévérité de la maladie hépatique

En pratique, le diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose fait une place plus grande aux méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose par rapport à la biopsie hépatique. Dans les pays à revenu élevé, la méthode utilisée en première intention est l'élastographie ultrasonore impulsionnelle (FibroScan®), tandis que dans les pays à faible revenu, les tests sanguins simples facilement disponibles sont souvent privilégiés en raison du coût élevé et, souvent, de la non disponibilité du FibroScan®. Le FibroScan® a une meilleure sensibilité (72-77 %) que le test sanguin APRI (48 %) en ce qui concerne la prédiction d'une cirrhose [9]. Les tests sanguins simples (APRI, FIB-4), plutôt qu'un diagnostic précis de la fibrose, suggèrent une limite supérieure et inférieure permettant de confirmer ou infirmer une fibrose significative ou une fibrose sévère et/ou cirrhose.

La ponction biopsie hépatique est devenue rarement indiquée, sauf en cas de discordance entre deux tests, en fonction du contexte clinique (stéatose, toxicité médicamenteuse,

alcool, infections opportunistes, suspicion de CHC). Ainsi, pour le diagnostic de cirrhose, les valeurs seuils et les valeurs prédictives positives et négatives dépendent des tests utilisés (*tableau 1*).

Tableau 1 Valeurs seuil des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique [9]

Méthode	Stade de fibrose (Score Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [IC 95 %]
FibroScan®	F3	10 kPa	62 %	89 %	0,83
	F4	13 kPa	42-56 %	95-98 %	0,90-0,93
Fibrotest®	F4	0,74	39-40 %	93-94 %	0,82-0,87
FIB-4	F4	1,45* 3,25*	Non applicable	Non applicable	0,87 [0,83-0,92]
APRI	F4	1* 2*	Non applicable	Non applicable	0,84 [0,54-0,97]

VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. AUROC : area under the receiver operating characteristics curve (aire sous la courbe ROC).
**Deux seuils sont disponibles pour FIB-4 (1,45 : sensibilité 90 %, spécificité 58 % ; 3,25 : sensibilité 55 %, spécificité 92 %) et APRI (1 : sensibilité 77 %, spécificité 75 % ; 2 : sensibilité 48 %, spécificité 94 %).*

Carcinome hépatocellulaire

Avec 788 000 décès dans le monde en 2015, le cancer du foie occupe la seconde place après le cancer bronchopulmonaire en termes de mortalité, suivi des cancers du côlon-rectum, de l'estomac et du sein [10,11]. Dans de nombreux pays à revenus élevés, l'infection à VHC est la première cause de CHC, avec une incidence de 1-3 % par an chez les patients cirrhotiques [12]. Les autres facteurs de risque sont : l'âge élevé, le sexe masculin, le diabète, l'obésité, le tabac, le génotype viral 3, la consommation élevée d'alcool et la co-infection VIH-VHB et VIH-VHC. Contrairement à l'infection par le VHB, la seule infection par le VHC ne semble pas suffisante pour induire un CHC sur foie normal. Sur le plan de la carcinogenèse liée au VHC, de nombreuses études ont révélé, sur des modèles expérimentaux, l'existence d'interactions entre protéines du VHC et protéines cellulaires. Certaines de ces interactions pourraient être impliquées *in vivo* dans la réplication virale ou l'apoptose et jouer un rôle dans le processus de persistance virale conduisant au développement d'un carcinome. En Afrique subsaharienne, le CHC dû au VHB ou au VHC constitue souvent le premier motif d'hospitalisation dans les services d'hépato-gastroentérologie. Le diagnostic est tardif et le décès survient habituellement en moins de trois mois.

Malgré les stratégies disponibles dans les pays à revenus élevés, la survie globale des malades atteints de CHC reste faible, en raison du caractère déjà évolué de la tumeur au moment du diagnostic. Aux États-Unis, la survie à 5 ans des personnes atteintes d'un CHC est inférieure à 20 %. À l'exception d'une minorité de patients (10-20 %) candidats à un traitement à visée curative (greffe hépatique, résection chirurgicale), la majorité sera éligible à une approche non chirurgicale [13]. Il est donc indispensable de faire un diagnostic précoce de la cirrhose et de mettre en place un suivi systématique et

spécialisé. L'objectif du dépistage et de la surveillance est de faire un diagnostic précoce du CHC à un stade où des traitements à visée curative sont possibles (transplantation hépatique, résection chirurgicale, radiofréquence).

Stéatose hépatique

La stéatose hépatique est due à une surcharge en triglycérides (plus de 5 % des hépatocytes), responsable d'une augmentation de volume des hépatocytes qui peut entraîner une réponse inflammatoire pathologique (stéatohépatite), avec pour conséquence la constitution d'une fibrose et un risque de cirrhose. Les patients atteints d'hépatite C chronique ont très souvent une stéatose hépatique (40-75 %). Le plus souvent, cette stéatose est modérée (moins de 30 % des hépatocytes).
Deux facteurs de risque principaux de stéatose ont été identifiés : le génotype 3 du VHC, qui est directement stéatogène, et l'obésité/syndrome métabolique, de loin la forme la plus fréquente. Le syndrome métabolique confère un risque de maladie stéatosique en raison de l'adiposité androïde ou viscérale et de l'insulinorésistance [14]. Les deux éléments principaux qui contribuent au développement de la stéatose hépatique, l'activation des cytokines et la peroxydation des lipides, semblent s'installer rapidement après l'infection par le VHC.

Impact de l'infection VIH sur la survenue des complications hépatiques

La co-infection VHC-VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection virale C, en accélérant l'évolution vers la chronicité et la progression vers la fibrose. Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les taux de clairance spontanée semblent être plus faibles que chez les personnes VIH-négatives, ne dépassant pas 15 %. La séroconversion peut survenir tardivement après une infection VHC aiguë (près de 5 % de patients restent séronégatifs à 1 an en cas de co-infection VIH-VHC), ce qui entraîne un retard diagnostique et thérapeutique et expose ces patients au risque d'infection chronique, de cirrhose et de CHC.
Une fois l'infection chronique par le VHC établie, la progression vers la fibrose est 2 à 3 fois plus rapide chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes VIH-négatives [15]. Dans une étude prospective réalisée aux États-Unis, portant sur 174 patients co-infectés VIH-VHC non-cirrhotiques ayant bénéficié de deux biopsies successives, une progression du stade de fibrose était notée chez un quart des patients en seulement trois ans [16]. L'infection VIH semble aussi avoir un impact sur la survenue d'épisodes de décompensation cirrhotiques et de CHC. Dans une cohorte américaine ayant inclus plus de 4 000 patients co-infectés VIH-VHC et 6 000 mono-infectés VHC, l'incidence cumulée de décompensation hépatique était plus importante chez les co-infectés après 10 ans de suivi (7,4 % *vs* 4,8 %, $p < 0{,}001$) [17]. Les mécanismes permettant d'expliquer la progression accélérée de la maladie hépatique liée à la co-infection VIH-VHC n'ont à ce jour pas été totalement élucidés. Ils incluent vraisemblablement des effets viraux directs, ainsi que des altérations immunologiques telles que l'activation immunitaire, l'apoptose et les réponses des cellules T spécifiques au VHC [18]. Lors de l'infection VIH, l'importante déplétion des lymphocytes CD4 de la muqueuse intestinale favorise la translocation bactérienne, laquelle induit une activation immunitaire, par

l'intermédiaire de produits bactériens pénétrant la circulation sanguine. Parmi ceux-ci, les lipopolysaccharides (LPS) favoriseraient le développement de la fibrose hépatique. L'avènement des antirétroviraux efficaces associés à une prise en charge précoce de l'infection à VIH, ainsi que la révolution thérapeutique liée aux AAD permettant d'obtenir un taux de guérison de l'infection VHC supérieur à 95 %, ont modifié l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC. Ainsi, dans une analyse récente des cohortes CirVir et HEPAVIH en France, aucune différence n'a été trouvée en terme d'incidence cumulée de complications hépatiques (décompensation cirrhotique et CHC) entre les patients cirrhotiques co-infectés et mono-infectés [19]. Par contre, la mortalité liée aux complications extra-hépatiques du VHC restait plus élevée en présence d'une co-infection avec le VIH.

Conclusion

L'infection chronique par le VHC est une cause majeure de cirrhose et de CHC dans le monde. L'avènement des AAD a modifié l'histoire naturelle de la cirrhose et du CHC, à condition que le diagnostic et la prise en charge soient précoces. Néanmoins, la présence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose nécessite un suivi semestriel après le traitement et la guérison de l'infection virale C.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] OMS. Principaux repères. Hépatite C. Juillet 2019. [Internet] www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

[2] Thein H, Yi Q, Dore G. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.

[3] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-8.

[4] Grebely J, Page K, Sacks-David R, *et al.* The effects of female sex, viral genotypes and IL28B on spontaneous clearance of acute hepatitis virus infection. *Hepatology* 2014;59:109-20.

[5] de Lédinghen V. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B9-B22.

[6] Spearman W, Dusheiko G, Hellard M. Hepatitis C. *Lancet* 2019;394:1451-66.

[7] Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépato Gastro* 2012;19:641-8.

[8] Westbrook R, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1 Suppl):S58-68.

[9] European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines. Recommandations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.

[10] OMS. Principaux repères. Septembre 2018. [Internet] https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer

[11] Plummer M, de Martel C, Vignat J, *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609-16.

[12] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-62.

[13] Merle P, Mornex F. Prise en charge non chirurgicale du carcinome hépatocellulaire. *Cancer/Radiothérapie* 2010;14:469-73.

[14] González-Reimers E, Quintero-Platt G, Rodríguez-Gaspar M, *et al.* Liver steatosis in hepatitis C patients. *World J Hepatol* 2015;7:1337-46.

[15] Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: Pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV AIDS Rep* 2011;8:12-22.

[16] Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, *et al.* Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS* 2007;21:2209-16.

[17] Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, *et al.* Hepatic decompensation in antiretroviral-treated HIV/hepatitis C-coinfected compared to hepatitis C-monoinfected patients: A cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:369-79.

[18] Kim AY, Chung RT. Coinfection with HIV-1 and HCV – a one-two punch. *Gastroenterology* 2009;137:795-814.

[19] Salmon-Ceron D, Nahon P, Layese R, *et al.* Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) co-infected patients with cirrhosis are no longer at higher risk for hepatocellular carcinoma or end-stage liver disease as compared to HCV mono-infected patients. *Hepatology* 2019;70:939-54.

Manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C

Enos Bernasconi

Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) est en principe hépatotrope, et à l'origine d'une maladie inflammatoire du foie pouvant entraîner la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. De nombreuses études ont mis en relation le VHC avec une grande variété de manifestations extra-hépatiques. Les patients infectés par le VHC ont un risque augmenté de cryoglobulinémie, de maladie rénale chronique/terminale, de diabète de type 2, de lymphome, de lichen plan, de maladie de Sjögren, de porphyrie cutanée tardive, d'arthrite inflammatoire, de fatigue, de dépression, de polyneuropathie et d'accidents vasculaires cérébraux [1]. Dans une étude prospective, jusqu'à 74 % des patients avec hépatite C chronique ont manifesté des complications extra-hépatiques [2]. Dans une autre étude, les complications extra-hépatiques du VHC semblaient augmenter le risque de décès de 35 % [3]. Le *tableau 1* résume les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C, dont les plus importantes sont discutées ici.

Cryoglobulinémie mixte et manifestations cliniques corrélées

La réponse immunitaire contre le virus peut donner lieu à des complications, dont une partie importante est médiée par la production de cryoglobulines mixtes (CM). Les cryoglobulines sont une composition polyclonale d'immunoglobulines G (IgG) et mono ou polyclonale d'immunoglobulines M (IgM), avec activité du facteur rhumatoïde (FR). Le résultat est une vascularite des petits vaisseaux avec dépôt intravasculaire de complexes immuns, pouvant affecter la peau, les articulations, les reins, le système nerveux périphérique et le cœur. Une manifestation clinique de la CM est présente chez 5 à 15 % des personnes chroniquement infectées par le VHC. L'hypothèse la plus accréditée considère l'interaction entre VHC et système immunitaire comme déterminante pour l'expansion des lymphocytes B, qui produisent différentes immunoglobulines, en particulier les IgM avec activité FR.

Chez plus de 90 % des patients avec CM, la vascularite se manifeste au niveau cutané, le plus fréquemment sous forme d'un purpura dont les lésions ont une évolution spontanément favorable, en laissant après quelques jours des lésions cicatricielles brunâtres dues aux dépôts d'hémosidérine. Il s'agit en principe d'une maladie bénigne, avec une manifestation en poussées, typiquement au niveau des extrémités inférieures et de la partie inférieure du tronc. Plus rarement, on observe des lésions plus sévères avec ulcération cutanée, infections secondaires, nécrose et gangrène. En général, il y a rémission de la vascularite cutanée après traitement de l'hépatite C.

Tableau 1 Manifestations extra-hépatiques de l'infection VHC chronique

Systèmes concernés	Conditions rapportées
Cardiovasculaire et circulatoire	**Cryoglobulinémie mixte (CM), vascularite** Maladie coronarienne Athérosclérose de la carotide Cardiopathie ischémique avec vascularite coronarienne, lésion valvulaire mitrale, péricardite, insuffisance cardiaque congestive
Endocrinien	**Résistance à l'insuline** Diabète sucré type 2 Diabète sucré type 1
Immunitaire	**CM** **Maladies lymphoprolifératives (lymphomes non-hodgkiniens à cellules B)** **Auto-anticorps** **Gammapathies monoclonales**
Tégumentaire et exocrine	**Purpura** (principale condition dermatologique liée à la CM) Syndrome de Raynaud, acrocyanose, livedo réticulaire **Porphyrie cutanée tardive** **Lichen plan** Prurit, psoriasis, périartérite noueuse, érythème nécrolytique acral, sicca syndrome lié au VHC
Musculo-squelettique	**Fatigue, arthralgie** (principale condition liée à la CM, vascularite) Polyarthrite VHC/mono-oligoarthrite (moins fréquente)
Nerveux	**Troubles cognitifs** **Fatigue** **Dépression** **Polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice** Mononeuropathie multiple
Rénale	**CM avec glomérulonéphrite (glomérulonéphrite membranoprolifératives type I)** Glomérulonéphrite membranoprolifératives sans CM Néphropathie membraneuse, glomérulonéphrite, glomérulosclérose focale segmentaire, néphropathie à IgA, glomérulopathie immunotactoïde ou fibrillaire Insuffisance rénale
Respiratoire	Alvéolite infra-clinique Hémorragie pulmonaire intra-alvéolaire

Adapté de [1]. *En gras, les manifestations les plus fréquentes.*

Entre 40 % et 80 % des patients avec CM ont des manifestations musculo-squelettiques, typiquement une fatigue et des arthralgies. Une arthrite se manifeste chez 4 à 5 % des patients infectés par le VHC et est associée au FR dans la moitié des cas. Le diagnostic différentiel avec l'arthrite rhumatoïde est possible en déterminant les anticorps citrullinés anti-cycliques, absents chez les patients infectés par le VHC.
Des manifestations rénales peuvent être diagnostiquées chez 30 % des patients avec CM. On peut observer une discrète protéinurie avec ou sans micro-hématurie, mais la néphropathie peut évoluer vers un syndrome néphrotique ou néphritique avec différents

degrés d'insuffisance rénale. La maladie la plus fréquente est la glomérulonéphrite membrano-proliférative de type I, dont 10 % des cas progressent vers l'insuffisance rénale terminale. La biopsie rénale met en évidence un dépôt d'immunocomplexes circulants dans les glomérules, avec positivité des IgM à l'immunohistochimie. La polyneuropathie sensitivomotrice subaiguë, symétrique et distale est la complication neurologique la plus fréquente en relation avec le VHC et elle est clairement associée avec la CM [4]. On peut retrouver une neuropathie périphérique chez 10 % des patients infectés par le VHC. Typiquement, les patients manifestent des paresthésies au début asymétriques et, par la suite, symétriques. Les symptômes moteurs apparaissent plus tard au cours de la maladie et touchent plus fréquemment les extrémités inférieures que les extrémités supérieures. Les attaques cérébrales ischémiques et hémorragiques peuvent aussi être une manifestation extra-hépatique du VHC, probablement médiées par la CM.

Fatigue, dépression et troubles neurocognitifs

Les personnes avec une hépatite C chronique présentent souvent une diminution de la qualité de vie due aux symptômes neuropsychiatriques, où fatigue et dépression dominent largement [5]. La prévalence de la fatigue peut atteindre 80 % des patients avec VHC. C'est une fatigue qu'on définit comme « centrale » et qui confère une perception exagérée de l'effort, avec une diminution de la motivation à entreprendre des activités physiques et mentales. Cette fatigue est indépendante de l'activité inflammatoire hépatique, de la cirrhose ou d'autres comorbidités. Par contre, il y a une forte association avec la dépression : dans une cohorte VHC française, la prévalence de la dépression était de 4,2 % chez les patients sans fatigue, 7,4 % chez ceux avec une fatigue modérée et 13,4 % en cas de fatigue sévère. Une cause neurobiologique commune à la fatigue et à la dépression est possible : une réduction des niveaux centraux de neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine et de la sérotonine, pourrait avoir un impact sur la motivation et la perception de l'effort, ainsi que sur la dépression.

Les troubles neurocognitifs semblent être plus fréquents chez les patients infectés par le VHC en comparaison avec la population générale du même âge, mais l'interprétation des tests neuropsychologiques peut être rendue difficile en cas de dépression concomitante. Des études d'autopsie et *in vitro* ont montré un effet neurotoxique du VHC, attribué au passage des cytokines périphériques et éventuellement du virus lui-même à travers la barrière hémato-encéphalique.

Si la fatigue persiste après un traitement antiviral efficace, les possibilités d'intervention comprennent la thérapie cognitivo-comportementale, les changements de mode de vie avec maintien d'une activité physique de faible intensité, et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui représentent aussi un des piliers du traitement de la dépression.

Maladies de la peau

Les manifestations cutanées les plus clairement associées à l'hépatite C chronique sont la porphyrie cutanée tardive (PCT) et le lichen plan (LP). La PCT se manifeste par une fragilité cutanée, des exanthèmes, de petites vésicules, des ampoules et une hyperpigmentation. Chez les patients infectés par le VHC, on observe une diminution de l'activité de l'enzyme uroporphyrinogène décarboxylase, ce qui conduit à l'accumulation

de porphyrines dans la peau. La radiation UV conduit à une photo-activation des porphyrines et à la production de radicaux de l'oxygène, ces phénomènes entraînant les lésions cutanées de la PCT.
Le LP est une inflammation chronique de l'épithélium squameux de la peau et des muqueuses orales et génitales. Chez les personnes chroniquement infectées par le VHC, le risque de développer un LP est cinq fois plus élevé que dans la population non infectée. L'hypothèse la plus forte est celle d'un mécanisme de mimétisme moléculaire dans le développement du LP. Plus précisément, la réponse des cellules T aux protéines virales semble interagir avec des antigènes des kératinocytes, ce qui pourrait expliquer la réaction inflammatoire. On ne peut pas exclure un rôle plus direct du VHC, car certaines études ont montré la présence du virus dans des lésions orales.

Résistance à l'insuline et diabète

Les études rétrospectives et prospectives montrent que l'hépatite C double le risque de résistance à l'insuline et de diabète sucré. Ce risque n'est pas seulement lié à la progression de l'hépatite en fibrose et cirrhose, menant à une dérégulation majeure du métabolisme hépatique. Des données expérimentales montrent que la stéatose hépatique induite par le VHC augmente les radicaux libres d'oxygène et la production de cytokines inflammatoires, avec altération de la sécrétion et de l'activité de l'insuline. La possibilité d'un diabète auto-immune en relation avec l'hépatite C aiguë et un dommage direct des cellules bêta du pancréas infectées par le VHC, ont été évoqués dans des études observationnelles, mais ces données nécessitent confirmation.

Lymphome à cellules B

L'association entre hépatite C chronique et lymphome non-hodgkinien à cellules B (LNH-B) a été décrite dans de nombreuses études épidémiologiques. Les mécanismes biologiques à l'origine de la maladie lymphoproliférative n'ont pas encore été élucidés. La stimulation continue de multiples clones de cellules B par des antigènes du VHC pourrait conduire au développement d'un LNH-B. On a pu montrer récemment que des antigènes du VHC opsonisés par l'activation du complément se lient préférentiellement aux récepteurs CD19 et CD81 des lymphocytes B, ce qui baisse leur seuil de réplication. Une autre hypothèse implique une activité oncogénique du VHC, qui peut infecter les lymphocytes B, dans le développement du LNH-B.

Effet des antiviraux à action directe sur les manifestations extra-hépatiques

Les traitements basés sur l'interféron alpha étaient caractérisés par des taux de succès thérapeutique (RVS = réponse virologique soutenue) inférieurs à 50 %, et pouvaient mener à l'exacerbation de certaines manifestations de la CM du fait de l'immunostimulation liée à l'interféron. Malgré cela, on observait un taux de rémission de certaines maladies extra-hépatiques allant jusqu'à 88-97 % en cas de RVS.
Avec les nouveaux antiviraux à action directe (AAD), le succès thérapeutique est proche de 100 %. Par contre, l'efficacité sur les manifestations cliniques de la CM semble être

variable selon les différents groupes de maladies extra-hépatiques et la gravité de la maladie avant le traitement [6].

Dans une étude portant sur 41 patients avec des manifestations cliniques de la CM et une RVS 24 semaines après la fin du traitement par AAD, une réponse clinique complète de la CM a été observée dans 90,2 % des cas [7]. Les autres patients (9,8 %) avaient une réponse partielle en raison de la persistance d'une insuffisance rénale ou d'une neuropathie périphérique, mais les manifestations cutanées et articulaires avaient complètement disparu. De même, dans une petite cohorte de patients co-infectés VHC-VIH, une rémission clinique et une normalisation des niveaux urinaires des porphyrines ont été observées chez 15/16 patients après RVS suite au traitement avec AAD [8]. Une amélioration des profils glycémiques a également été observée dans un petit groupe de patients avec diabète après traitement de l'hépatite C par les AAD, mais les données ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'effet à long terme des AAD sur la résistance à l'insuline et le diabète. Enfin, des données montrent un effet favorable des AAD sur l'évolution des LNH-B, ce qui représente une première évidence d'un bénéfice de l'activité antivirale, indépendant de l'activité antiproliférative qu'on avait attribuée aux traitements avec l'interféron alpha.

Les patients avec CM réfractaires aux traitement antiviraux peuvent bénéficier d'un traitement avec rituximab, qui induit une déplétion prolongée des lymphocytes B et a montré un effet clinique favorable sur les manifestations cliniques de la CM dans plusieurs études observationnelles.

Liens d'intérêt

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Polo ML, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: The role of direct acting antivirals. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2017;15:737-46.

[2] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, *et al*. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.

[3] Lee MH, Yang HI, Lu SN, *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;206:469-77.

[4] Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist* 2008;14:151-6.

[5] Yeoh SW, Holmes ACN, Saling MM, *et al*. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2018;12:294-304.

[6] Salmon D, Mondelli MU, Maticic M, *et al*. The benefits of hepatitis C virus cure: Every rose has thorns. *J Viral Hepat* 2018;25:320-8.

[7] Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, *et al*. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017;153:49-52.

[8] Combalia A, To-Figueras J, Laguno M, *et al*. Direct-acting antivirals for hepatitis C virus induce a rapid clinical and biochemical remission of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* 2017;177:e183-4.

Prise en charge thérapeutique de l'hépatite C

Coordination : Marc Bourlière, Andri Rauch

Prise en charge thérapeutique : les molécules

Valentin Pineau, Lionel Piroth

Traitement – généralités

L'objectif du traitement de l'hépatite C est la guérison de l'infection virale, définie par la réponse virologique soutenue (RVS), c'est-à-dire une PCR VHC négative trois mois après l'arrêt du traitement. Cette réponse se maintient à six mois dans 99 % des cas. Les traitements actuels de l'hépatite C permettent d'obtenir globalement environ 95 % de RVS [1].

L'obtention de cette guérison est essentielle puisqu'elle s'accompagne d'une possible régression des lésions de fibrose hépatique, même si cela n'est pas toujours observé, notamment chez les patients cirrhotiques qui doivent avoir un suivi médical au long cours, surtout s'ils présentent d'autres facteurs de risque d'hépatopathie [1]. La guérison virologique a également un impact positif en termes de morbi-mortalité hépatique et extra-hépatique, en réduisant notamment le risque de décompensation hépatique ou d'hépatocarcinome. Elle n'annule cependant pas le risque lié à d'éventuelles comorbidités associées (comme l'usage de drogues, la consommation excessive d'alcool ou le syndrome métabolique, par exemple).

De 1986 à 2011, le traitement de l'hépatite C reposait sur l'interféron alpha-2a pégylé, d'abord utilisé seul puis en association avec la ribavirine (analogue nucléosidique potentialisant l'effet de l'interféron selon un mécanisme mal connu). Avec cette bithérapie, une RVS était obtenue chez 40 à 70 % des patients (la réponse variant selon le génotype du VHC et le stade de fibrose), et les effets secondaires étaient nombreux. L'interféron alpha n'est actuellement plus utilisé pour traiter l'hépatite C, et la place de la ribavirine est désormais marginale [2].

Depuis 2011, les médicaments utilisés en première intention pour traiter l'hépatite C sont des antiviraux à action directe (AAD), qui se distribuent actuellement en trois sous-classes :

- les **inhibiteurs de la NS5A**, protéine sans activité enzymatique mais essentielle à la formation du réseau membraneux, structure cytoplasmique viro-induite où se déroule la réplication du virus ;
- les **inhibiteurs de la NS5B**, ARN polymérase du VHC : ces inhibiteurs agissent soit en tant qu'analogues nucléosidiques/nucléotidiques des substrats de l'ARN polymérase, soit en tant qu'inhibiteurs directs de l'enzyme ;
- et les **inhibiteurs de la NS3/4A**, sérines protéases du VHC clivant sa polyprotéine en 4 sites, également appelés antiprotéases [1].

En France, jusqu'en 2016, les indications de traitement étaient limitées aux patients présentant une fibrose hépatique de stade METAVIR > F2 ou à risque de progression rapide. Au début de l'année 2017, les prix des AAD ont été renégociés à la baisse et les indications de traitement ont été élargies à tous les patients infectés par le VHC. Au

niveau mondial, seuls 12 pays (Australie, Égypte, Espagne, France, Géorgie, Islande, Italie, Mongolie, Japon, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse) permettaient l'utilisation « large » de ces nouveaux anti-VHC sans restriction d'indication liée à la fibrose en 2018, leur permettant potentiellement d'atteindre l'objectif fixé par l'OMS d'éradiquer le VHC en 2030 (Observatoire Polaris, *Center for Diseases Foundation*, 2018). Actuellement, le traitement de première intention doit comporter une association d'AAD avec une activité pangénotypique, c'est-à-dire ciblant les six génotypes du VHC et leurs sous-types 1 [3].

Inhibiteurs de la NS5A

Six molécules de cette classe ont été commercialisées (*tableau 1*). Ces inhibiteurs sont actifs de manière large sur les différents génotypes du VHC et ont une puissante activité antivirale. Leur barrière génétique de résistance virale est cependant limitée. Les nouveaux inhibiteurs de la NS5A (velpatasvir, pibrentasvir) ont une activité authentiquement pangénotypique plus importante que les anciens (ledipasvir, ombitasvir et elbasvir), qui sont moins efficaces sur certains génotypes, notamment le 3.

Le **daclatasvir** possède également une activité pangénotypique, mais a vu son utilisation limitée dans les pays à haut revenu du fait de l'absence d'une formulation combinée, avec un coût financier final conséquent. Il reste cependant intéressant dans les pays à faible revenu, car produit en Inde à faible coût en association avec le sofosbuvir, un inhibiteur de la NS5B [1]. Le daclatasvir est éliminé à 90 % dans les selles, et moins de 10 % est éliminé dans les urines. L'exposition au daclatasvir est diminuée chez les patients cirrhotiques, mais il n'y a pas nécessité d'adapter les doses. Il en va de même pour les insuffisants rénaux, malgré une élévation de l'aire sous la courbe (ASC) du daclatasvir chez ces sujets. En revanche, le daclatasvir est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, ainsi qu'un substrat et inhibiteur des P-glycoprotéines (P-gp). Les doses de daclatasvir doivent donc être adaptées avec les médicaments inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 et des P-gp, notamment certains anticonvulsivants (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital), certains antibiotiques (rifampicine, rifabutine, rifapentine), certains antirétroviraux (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), elvitégravir/cobicistat) [4]...

Le **ledipasvir** est surtout actif contre les génotypes 1, 4, 5 et 6. Il est principalement éliminé par voie biliaire sous forme inchangée (une partie du ledipasvir subit une métabolisation hépatique), mais l'ajustement des doses n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques. Sa tolérance a été assez peu évaluée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et chez les patients hémodialysés. La solubilité du ledipasvir diminue lorsque le pH augmente, baissant ainsi ses concentrations plasmatiques. Les médicaments augmentant le pH intra-gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine) ne doivent donc pas être pris avant le ledipasvir, mais plutôt en même temps ou après. Enfin, le ledipasvir entraîne une surexposition au ténofovir, elle-même associée à un risque d'insuffisance rénale [4].

L'**ombitasvir** est éliminé dans les selles. Chez les patients avec une cirrhose Child C, l'ASC de l'ombitasvir est diminuée de moitié environ. Son métabolisme hépatique est principalement le fait d'une hydrolyse, mais il peut aussi être métabolisé par le CYP3A4 [4].

Tableau 1 Principaux antiviraux à action directe disponibles en 2019 : les inhibiteurs de la NS5A

Molécule	Nom commercial (laboratoire)	Dose journalière	Activité antigénotypique	Principales associations médicamenteuses contre-indiquées*
Daclatasvir	Daklinza® (BMS)	1 × 60 mg	1a, b ; 2a ; 3a ; 4a ; 5 ; 6	amiodarone carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne dexaméthasone rifabutine, rifampine, rifapentine
Ledipasvir	+ sofosbuvir : Harvoni® (Gilead)	1 × 90 mg	1a, b ; *(2a ; 3a)* ; 4a, d ; 5 ; 6	amiodarone aliskiren *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons* carbamazépine, phénytoïne rifabutine, rifampine, rifapentine rosuvastatine
Ombitasvir	+ paritaprévir/ritonavir : Viekirax® (AbbVie)	2 × 12,5 mg	1 ; 2a, b ; 3a ; 4 (tous sous-types) ; 5	apixiban, rivaroxaban, ticagrelor amiodarone atorvastatine, simvastatine, lovastatine atazanavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, éfavirenz, elvitégravir/cobisistat, étravirine, lopinavir/ritonavir, névirapine cisapride dérivés de l'ergot de seigle quetiapine sildénafil terfénadine

Tableau 1 (Suite)

Molécule	Nom commercial (laboratoire)	Dose journalière	Activité antigénotypique	Principales associations médicamenteuses contre-indiquées*
Velpatasvir	+ sofosbuvir : Epclusa® (Gilead) *+ sofosbuvir + voxilaprévir : Vosevi® (Gilead)*	1 × 100 mg	Pangénotypique	amiodarone aliskiren *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** carbamazépine, phénobarbital, phénytoine éfavirenz, étravirine, névirapine rifampicine, rifabutine, rifapentine
Elbasvir	+ grazoprévir : Zepatier® (MSD)	1 × 50 mg	1 ; 4	aliskiren *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, lopinavir/ritonavir atorvastatine, simvastatine, lovastatine dabigatran
Pibrentasvir	+ glécaprévir : Maviret® (AbbVie)	1 × 120 mg	Pangénotypique	aliskiren *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, lopinavir/ritonavir atorvastatine, simvastatine, lovastatine carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone dabigatran rifampicine

** De la molécule seule ou de l'ensemble des molécules associées lorsqu'utilisée en combinaison fixe – liste non exhaustive.*

*** Précautions d'emploi – risque de diminution de l'efficacité du traitement par AAD.*

L'**elbasvir** est partiellement éliminé par métabolisme oxydatif, principalement sous l'action du CYP3A4, et est également un substrat des P-gp, contre-indiquant son association avec un certain nombre de médicaments (phénytoïne, carbamazépine, INNTI, IP, ciclosporine…). Il est contre-indiqué chez les patients cirrhotiques Child B ou C [4].
Le **velpatasvir**, comme précédemment indiqué, possède une activité pangénotypique contre le VHC. Son absorption est rapide (concentration plasmatique maximale entre 1,5 et 2,5 heures après l'absorption) et sa demi-vie varie de 14 à 18 heures en fonction de la dose. Il est principalement transporté par les P-gp et par la *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Son excrétion est majoritairement biliaire et aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, même graves. Ses principaux effets secondaires sont les céphalées, l'asthénie et les nausées. Son association est contre-indiquée avec la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, et est déconseillée avec certains antirétroviraux comme l'éfavirenz, la névirapine, l'étravirine et le fosamprénavir, notamment. Sa solubilité diminuant avec l'augmentation du pH, la prise d'IPP est fortement déconseillée en cas de traitement par velpatasvir. Si le traitement par IPP ne peut être arrêté, le velpatasvir doit être pris au cours d'un repas et au moins 4 heures avant la prise de l'IPP [4].
Le **pibrentasvir** possède lui aussi une activité pangénotypique anti-VHC. Il est principalement excrété par voie biliaire, son excrétion urinaire étant quasiment nulle. Son inhibition des CYP est faible voire inexistante (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9). En revanche, il est substrat et inhibiteur des P-gp et de la BCRP. Les médicaments qui sont de puissants inducteurs de la P-gp et du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) sont contre-indiqués en association avec le pibrentasvir. De même, il n'est pas recommandé de coadministrer des médicaments inhibant la P-gp et la BCRP (cobicistat, ritonavir, kétaconazole…) qui peuvent augmenter les taux plasmatiques du pibrentasvir [4,5].

Inhibiteurs de la NS5B

Ces molécules se distinguent en deux sous-classes selon leur caractère nucléosidique/nucléotidique ou non (*tableau 2*).
Les **inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la NS5B (IN)** inhibent l'ARN polymérase en mimant son substrat, les acides nucléiques, menant ainsi à une fausse terminaison de la chaîne d'ARN synthétisée. Il s'agit de puissants antiviraux avec une activité pangénotypique, et ils possèdent une barrière génétique élevée.
Les **inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la NS5B (INN)**, quant à eux, sont des inhibiteurs allostériques de l'ARN polymérase, et agissent en se liant à 4 sites possibles, modifiant ainsi la conformation de l'enzyme et l'empêchant de remplir sa fonction de réplication de l'ARN. Par définition, la structure chimique des INN est plus hétérogène que celle des IN. Leur activité antivirale est cependant moins importante, et leur spectre sur les différents génotypes du VHC est plus étroit. Enfin, leur barrière génétique est bien moindre que celle des IN. Ils restent cependant utiles pour empêcher la sélection de mutants résistants [1]. Deux molécules sont actuellement commercialisées (*tableau 2*) : le sofosbuvir (IN) et le dasabuvir (INN).

Tableau 2 Principaux antiviraux à action directe disponibles en 2019 : les inhibiteurs de la NS5B

Molécule	Nom commercial (laboratoire)	Dose journalière	Activité antigénotypique	Principales associations médicamenteuses contre-indiquées*
Sofosbuvir	Sovaldi® (Gilead) + ledipasvir : Harvoni® (Gilead) + velptasavir : Epclusa® (Gilead) + velpatasvir + voxilaprévir : Vosevi® (Gilead)	1 × 400 mg	1a, b ; 2a, b ; 3a ; 4a ; 5 ; 6	amiodarone *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne rifampicine, rifapentine
Dasabuvir	Exviera® (AbbVie)	2 × 250 mg	1a, b	apixiban, rivaroxaban, ticagrelor amiodarone atorvastatine, simvastatine, lovastatine atazanavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, éfavirenz elvitégravir/cobisistat, étravirine, lopinavir/ritonavir, névirapine cisapride dérivés de l'ergot de seigle gemfibrozil quetiapine sildénafil terfénadine

** De la molécule seule ou de l'ensemble des molécules associées lorsqu'utilisée en combinaison fixe – liste non exhaustive.*

*** Précautions d'emploi – risque de diminution de l'efficacité du traitement par AAD.*

Le **sofosbuvir** a été le premier AAD pangénotypique disponible. Associé d'abord à la ribavirine puis à différents inhibiteurs de la NS5A, il a permis d'obtenir des taux d'éradication virale importants. Il est éliminé par voie rénale à 80 % et par voie fécale à 15 %. La majorité (78 %) du sofosbuvir urinaire est représentée par son métabolite nucléosidique. Il n'existe pas à ce jour de recommandation de dose pour les patients insuffisants rénaux sévères (DFG < 30 ml/min/1,73 m²), même si quelques études existent [6]. Il n'est pas métabolisé par les CYP450 mais est transporté par les protéines P-gp, contre-indiquant donc son association avec les inducteurs de P-gp (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne…). L'association sofosbuvir et amiodarone est contre-indiquée du fait du risque de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, dont le mécanisme n'est pas établi. D'autres associations sont déconseillées (rifabutine, rifapentine, modafinil) du fait d'un risque d'interactions [4].
Le **dasabuvir** est métabolisé dans le foie par le CYP2C8 et potentiellement par le CYP3A4. Son principal métabolite est ensuite éliminé par voie biliaire et fécale. Son ASC augmente donc chez les patients insuffisants hépatiques, et son emploi est contre-indiqué chez les patients avec cirrhose Child B ou C. L'insuffisance rénale augmente également les taux sériques de dasabuvir (ASC augmentée de 50 % environ), mais aucun ajustement de dose n'est nécessaire [4].

Inhibiteurs de la NS3/4A (antiprotéases)

Les antiprotéases de première génération (télaprévir, boceprévir) ne sont plus employées à ce jour pour plusieurs raisons : elles ne peuvent être utilisées qu'en combinaison avec les interférons, ne sont actives que sur le VHC de génotype 1, ont une barrière génétique faible et provoquent de nombreux effets secondaires. Les antiprotéases de nouvelle génération possèdent une meilleure activité antivirale, une couverture génotypique plus large, une barrière génétique élevée et de meilleures caractéristiques pharmacocinétiques. Elles sont actuellement au nombre de cinq (*tableau 3*) [1].
Le **siméprévir** n'est pleinement actif que sur les génotypes 1 et 4. Il atteint sa concentration plasmatique maximale entre 4 et 6 heures après absorption. Son ASC est augmentée de 61 à 69 % en cas d'administration concomitante avec un repas. Il est très fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9 %). Son métabolisme est médié principalement par le CYP3A et il est également le substrat des OATP1B1 et 1B3, protéines membranaires de transport appartenant à la famille SLCO (*Solute Carrier Organic Anion*). Son élimination est principalement biliaire. Son ASC est augmentée de 62 % en cas d'insuffisance rénale sévère, ce qui ne nécessite pas d'adaptation de doses. Elle est doublée en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée et quadruplée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. À ce jour, il n'existe pas de recommandations de doses pour ces patients [7].
Le **paritaprévir** n'est lui aussi pleinement actif que sur les génotypes 1 et 4. Il est utilisé en association avec le ritonavir. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 et éliminé majoritairement par voie fécale. Son ASC est multipliée par 9,5 chez les patients cirrhotiques sévères, contre-indiquant son utilisation en cas de cirrhose Child B ou C. En cas d'insuffisance rénale sévère, son ASC est multipliée par 1,45, mais aucun ajustement de dose n'est cependant nécessaire. En plus des associations contre-indiquées avec le ritonavir, certains antirétroviraux sont contre-indiqués avec le paritaprévir : les INNTI, les IP et l'elvitégravir/cobicistat [4].

Tableau 3 Principaux antiviraux à action directe disponibles en 2019 : les inhibiteurs de la NS3/4A

Molécule	Nom commercial (laboratoire)	Dose journalière	Activité antigénotypique	Principales associations médicamenteuses contre-indiquées*
Siméprévir		1 × 150 mg	1a, b ; 2 ; 4 ; 5 ; 6 Validé pour génotypes 1 et 4	astemizole atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, éfavirenz, étravirine, lopinavir/ritonavir, névirapine carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital, phénytoine ciclosporine cisapride clarithromycine, érythromycine dexaméthasone kétoconazole, itraconazole, posaconazole rifampicine, rifapentine, rifabutine terfénadine
Paritaprévir/ritonavir	+ ombitasvir : Viekirax® (AbbVie)	2 × 75 mg/2 × 50 mg	1a, b ; 2a ; 4 (tous sous-types) ; 6 Validé pour génotypes 1 et 4	apixiban, rivaroxaban, ticagrelor amiodarone atazanavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, éfavirenz, névirapine elvitégravir/cobisistat, étravirine, lopinavir/ritonavir cisapride dérivés de l'ergot de seigle gemfibrozil atorvastatine, simvastatine, lovastatine quetiapine sildénafil terfénadine

Tableau 3 (Suite)

Molécule	Nom commercial (laboratoire)	Dose journalière	Activité antigénotypique	Principales associations médicamenteuses contre-indiquées*
Grazoprévir	+ elbasvir : Zepatier® (MSD)	1 × 100 mg	1a, b ; 4	atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, éfavirenz, elvitégravir/cobisistat, étravirine, lopinavir/ritonavir, névirapine bosentan ciclosporine modafinil phénytoine
Glécaprévir	+ pibrentasvir : Maviret® (AbbVie)	1 × 300 mg	Pangénotypique	aliskiren *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, darunavir/cobisistat, lopinavir/ritonavir atorvastatine, lovastatine, simvastatine carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone dabigatran rifampicine
Voxilaprévir	+ sofosbuvir + velpatasvir : Vosevi® (Gilead)	1 × 100 mg	Pangénotypique	amiodarone *antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons*** atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, éfavirenz, étravirine, névirapine atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, rosuvastatine, simvastatine carbamazépine, phénobarbital, phénytoine ciclosporine dabigatran edoxaban rifampicine, rifabutine

** De la molécule seule ou de l'ensemble des molécules associées lorsqu'utilisée en combinaison fixe – liste non exhaustive.*

*** Précautions d'emploi – risque de diminution de l'efficacité du traitement par AAD.*

Le **grazoprévir** n'est, comme le siméprévir et le paritaprévir, pleinement actif que sur les génotypes 1 et 4. Il est partiellement éliminé par l'action oxydative du CYP3A. Il est éliminé par voie fécale. Il est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4, et est également le substrat des P-gp et de l'OATP1B1 et 1B3. Parallèlement, il est inhibiteur du CYP2C8 et de l'UGT1A1. De nombreux médicaments sont contre-indiqués avec l'association grazoprévir/elbasvir : antiépileptiques, INNTI, IP, INI, ciclosporine, bosentan, rifampicine… Le grazoprévir est contre-indiqué chez les patients avec cirrhose Child B ou C [4].
Le **glécaprévir** a une activité pangénotypique. Il est peu métabolisé, principalement excrété par voie biliaire et interagit peu avec les cytochromes et autres enzymes du métabolisme humain [4]. Le glécaprévir est substrat et inhibiteur des P-gp, de la BCRP et des OATP 1B1 et 1B3 [5].
Le **voxilaprévir** a une activité pangénotypique. Il est principalement éliminé par voie biliaire. *In vitro*, le voxilaprévir est faiblement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4. Il n'est ni inducteur ni inhibiteur des cytochromes ni des P-gp. Il est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques [4].

Formes combinées

Comme pour les traitements antirétroviraux, il existe des spécialités pharmaceutiques combinant différents AAD en un seul comprimé, un des objectifs étant de faciliter l'observance et d'améliorer le confort des patients. Les principales formes combinées existantes sont :
- sofosbuvir + ledipasvir : Harvoni® (Gilead) ;
- paritaprévir/ritonavir + ombitasvir : Viekirax® (AbbVie) ;
- grazoprévir + elbasvir : Zepatier® (MSD) ;
- sofosbuvir + velpatasvir : Epclusa® (Gilead) ;
- glécaprévir + pibrentasvir : Maviret® (AbbVie) ;
- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir : Vosevi® (Gilead).

Modalités de traitement chez les patients naïfs d'AAD

Recommandations « élargies »

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini en 2016 comme objectif l'élimination de l'hépatite virale C comme menace de santé publique à l'horizon 2030 (*Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021*), objectif repris par de nombreux pays, dont la France. De fait, dans cette logique de santé publique, il est recommandé internationalement d'initier un traitement par AAD chez tout patient infecté par le VHC, quel que soit le stade de fibrose, notamment. De plus, il est recommandé de simplifier au maximum l'accès et la délivrance de ces traitements, ce qui oriente vers l'utilisation préférentielle de traitements pangénotypiques, monocomprimés, monoprises quotidiens.
En pratique, en France par exemple, l'utilisation de tels traitements (sofosbuvir + velpatasvir ou glécaprévir + pibrentasvir) est recommandée en l'absence d'antécédent de traitement de l'hépatite C, de co-infection VHB ou VIH, d'insuffisance rénale sévère, de comorbidités mal contrôlées ou de fibrose avancée. Dans les autres situations, il est recommandé de recourir à une prise en charge spécialisée avec des recommandations plus spécifiques [8].

Recommandations « spécifiques »

Le choix du traitement est alors guidé par le génotype du VHC et par les caractéristiques du patient, en particulier l'existence d'une cirrhose décompensée, la présence de comorbidités (insuffisance rénale par exemple), les co-médications et/ou les antériorités thérapeutiques. À titre indicatif, les principales recommandations en vigueur [3,4,9] pour les situations les plus courantes sont rappelées ci-après.

Options thérapeutiques pour le génotype 1

- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines ;
- glécaprévir + pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines (8 semaines si pas de cirrhose, 12 semaines si cirrhose) [3,9] ;
- sofosbuvir + ledipasvir pendant 8 (patients non cirrhotiques) à 12 semaines ;
- grazoprévir + elbasvir pendant 12 semaines (génotype 1b ou génotype 1a avec charge virale < 800 000 UI/mL) ;
- paritaprévir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir pendant 8 à 12 semaines (génotype 1b uniquement : 8 semaines si patient jamais traité et sans fibrose sévère, 12 semaines dans les autres cas).

L'adjonction de voxilaprévir à l'association sofosbuvir + velpatasvir pour une durée de 8 semaines a été testée dans trois études et n'a pas montré de bénéfice par rapport à l'association sofosbuvir + velpatasvir seule pendant 12 semaines. Par conséquent, elle n'est pas recommandée actuellement.

Options thérapeutiques pour le génotype 2

- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines ;
- glécaprévir + pibrentasvir pendant 8 semaines (patients non cirrhotiques) à 12 semaines (patients cirrhotiques) [3,9].

L'adjonction de voxilaprévir à l'association sofosbuvir + velpatasvir pour une durée de 8 semaines n'est pas recommandée car moins efficace que la bithérapie pendant 12 semaines.

Options thérapeutiques pour le génotype 3

- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines (sauf patients cirrhotiques prétraités) [3] ;
- glécaprévir + pibrentasvir pendant 8 (patients non cirrhotiques naïfs de traitement) [3,9], 12 (patients cirrhotiques naïfs de traitement antérieur), voire 16 semaines (patients cirrhotiques prétraités) [3] ;
- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pendant 8 semaines (patients non cirrhotiques) [4] ou 12 semaines (patients cirrhotiques) [3,9].

Options thérapeutiques pour le génotype 4

- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines ;
- glécaprévir + pibrentasvir pendant 8 semaines (patients non cirrhotiques) à 12 semaines (cirrhotiques) ;
- grazoprévir + elbasvir pendant 8 (non cirrhotiques [3]) à 12 semaines [4,9].

Les associations sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pendant 8 semaines et sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines ne sont pas recommandées du fait d'un taux de RVS insuffisant [4]. Cependant, les recommandations européennes et nord-américaines valident l'association sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines chez les patients naïfs de tout traitement par AAD [3,9],

Options thérapeutiques pour les génotypes 5 et 6

- Sofosbuvir + velpatasvir pendant 12 semaines ;
- glécaprévir + pibrentasvir pendant 8 semaines (patients non cirrhotiques) à 12 semaines (patients cirrhotiques).

Comme pour le génotype 4, les associations sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pendant 8 semaines ne sont pas recommandées en France du fait d'un bénéfice insuffisant pour les patients [4], mais les recommandations européennes et nord-américaines laissent une place pour l'association sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines chez les patients naïfs de tout traitement par AAD infectés par le VHC de génotype 5 ou 6 [3,9],

Options thérapeutiques pour les patients en échec d'un premier traitement par AAD [4]

- En cas d'échec d'un traitement par AAD de première génération : sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir pendant 12 semaines, ou glecaprevir + pibrentasvir pendant 12 semaines, ou sofosbuvir + glecaprevir + pibrentasvir pendant 12 semaines :
- en cas d'échec d'un traitement par un AAD de deuxième génération (elbasvir, pibrentasvir, velpatasvir), aucune recommandation thérapeutique fondée sur des études n'a pu être faite pour l'instant.

Nouvelles molécules

Si beaucoup de molécules ont vu leur développement arrêté prématurément du fait de l'excellente efficacité et de la très bonne tolérance des AAD actuels, certaines continuent d'être évaluées. Des inhibiteurs de la NS5B comme le MIV-802 (inhibiteur nucléotidique uridinique pangénotypique) ou l'AT-527 (prodrogue modifiée de la guanosine, également pangénotypique) ont terminé leurs phases d'évaluation préclinique et/ou de phase 1. De nouveaux inhibiteurs de la NS5A, comme le coblopasvir, le yimitasvir, le ravidasvir (en association avec un nouvel inhibiteur de la NS3A4, le danoprevir), ont été évalués en phase 2 ou 2/3. Il est cependant à noter que ces dernières molécules ne semblent pas offrir d'avantages en termes de durée de traitement, d'efficacité ou de tolérance par rapport aux AAD actuellement disponibles. Leur intérêt résiderait éventuellement dans un coût de traitement moindre, ce qui n'est pas établi actuellement.

Conclusion

En moins d'une décennie, le traitement de l'hépatite C a connu une authentique révolution thérapeutique, avec des AAD actuels très efficaces et bien tolérés. Même si l'on peut toujours espérer des traitements d'une durée raccourcie et moins chers, les solutions thérapeutiques actuelles doivent permettre de traiter sans attendre toute personne infectée par le VHC. L'effort doit aussi porter sur l'amélioration des politiques de

dépistage, afin de pouvoir traiter toutes les personnes infectées et arriver ainsi à éliminer l'hépatite C comme menace de santé publique dans la décennie à venir, objectif fixé par l'OMS.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) – A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther* 2018;183:118-26.

[2] Bourlière M, Pietri O. Hepatitis C virus therapy: No one will be left behind. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:755-60.

[3] Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, *et al.* EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.

[4] Société Française d'Hépatologie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. mars 2017. [Internet] https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf

[5] Mensa FJ, Lovell S, Pilot-Matias T, *et al*. Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Future Microbiol* 2019;14:89-110.

[6] Taneja S, Duseja A, De A, *et al.* Low-dose sofosbuvir is safe and effective in treating chronic hepatitis C in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Dig Dis Sci* 2018;63:1334-40.

[7] Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, *et al.* Drug-drug interactions with the NS3/4A protease inhibitor simeprevir. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:197-208.

[8] Société Française d'Hépatologie (AFEF). Recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. [Internet] https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf

[9] AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, Chung RT, Ghany MG, *et al*. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477-92.

Suivi thérapeutique

Karine Lacombe

Le suivi clinique et biologique des patients vivant avec l'hépatite C et traités par antiviraux à action directe (AAD) s'est considérablement allégé, du fait de l'excellente tolérance des molécules et de leur grande efficacité. Les seuls critères qui nécessitent un suivi plus rapproché sont la co-prescription de ribavirine (dans de rares situations d'échec thérapeutique antérieur, à cause de ses potentiels effets secondaires), la présence de comorbidités et d'une cirrhose qui peuvent faire craindre un risque plus élevé d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, et toute condition pouvant entraîner une moins bonne observance thérapeutique. Grâce à l'élargissement à tous les médecins de la possibilité de prescrire les AAD et à la disponibilité des molécules en pharmacie de ville dans certains pays, dont la France, la décentralisation de la prise en charge simplifiée de l'hépatite C permet de traiter de façon massive les personnes infectées par le VHC.

Suivi thérapeutique simplifié

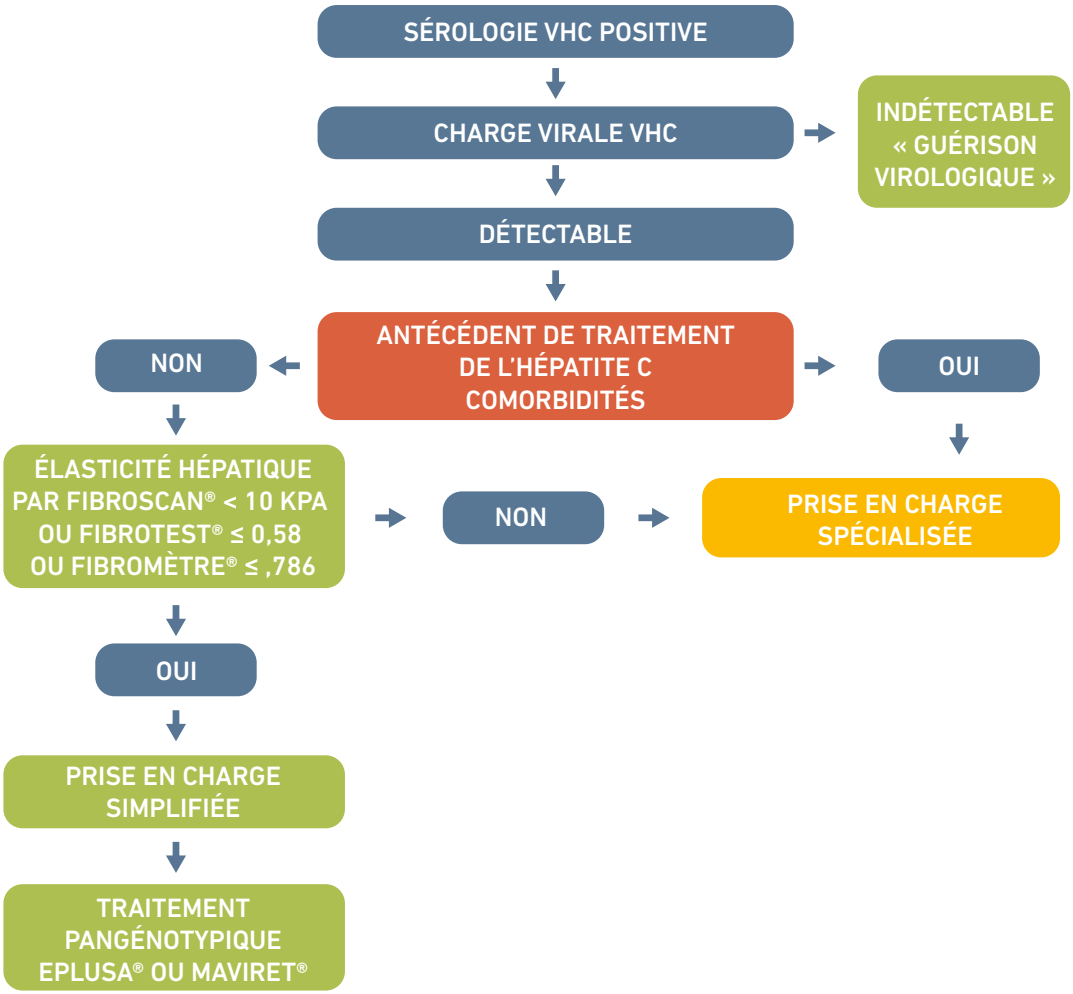
Les recommandations françaises de prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chez les patients n'ayant jamais été traités (ou avec un échec de traitement sous interféron et ribavirine) identifient des situations dans lesquelles le suivi peut être simplifié au maximum [1] (*figure 1*). Ces situations sont :

- absence de co-infection VHB et/ou VIH ;
- absence d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ;
- absence de comorbidités mal contrôlées ;
- absence de maladie hépatique sévère (score de fibrose hépatique devant être inférieur à 10 kPa en élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), 0,59 en Fibrotest® ou 0,787 en Fibromètre®).

Le bilan biologique à prévoir avant de débuter le traitement est alors très simple. Les potentielles interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient sont identifiées en se référant au site internet *HEP Drug Interactions :* https://www.hep-druginteractions.org/. Une enquête alimentaire doit ensuite être menée afin d'identifier tout risque de prise de jus de pamplemousse, orange sanguine, millepertuis ou médecines « naturelles », sources d'interactions médicamenteuses importantes. Puis un bilan de base est réalisé, comprenant une NFS-plaquettes, une évaluation de la fonction rénale par un dosage de la créatininémie, un dosage des enzymes hépatiques (ALAT-ASAT), des γGT, de la bilirubine totale, et une quantification de l'ARN ou de l'antigène core du VHC (afin de vérifier qu'il n'y a pas eu de guérison spontanée avant traitement). Il n'est plus nécessaire de faire une recherche de génotype du VHC si l'on envisage de traiter le patient avec une association pangénotypique.
Sur le plan biologique, aucun suivi particulier n'est à programmer pendant les 8 à 12 semaines de traitement, sauf en cas de potentielles interactions médicamenteuses. Selon les situations bien identifiées lors de la consultation du site *HEP Drug Interactions*

https://www.hep-druginteractions.org/ (qui concernent principalement des interactions augmentant la concentration des molécules, avec un risque possible de toxicité rénale ou hépatique), on peut être amené à effectuer un bilan comportant une mesure de la créatinine plasmatique et un dosage des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) 4 semaines après l'introduction du traitement.
Il n'est plus nécessaire de quantifier l'ARN-VHC au cours du traitement (sauf éventuellement 4 semaines après son introduction, comme moyen d'appui à l'observance). L'évaluation de la réponse au traitement a lieu 12 semaines après la fin du traitement, par une quantification de l'ARN du VHC (réponse virologique soutenue à 12 semaines = RVS12). Il est également possible, là où c'est autorisé, de remplacer cet examen par une quantification de l'antigène core du VHC 24 semaines après la fin du traitement.

Figure 1 Algorithme de prise en charge thérapeutique simplifiée d'une infection par le VHC avec accès aux associations antivirales pangénotypiques



D'après C. Bureau. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales. Paris (France), ministère de la Santé et des Solidarités, 28 mai 2018.

Suivi thérapeutique des patients ne relevant pas d'un parcours simplifié

Les situations suivantes, à identifier lors de l'évaluation initiale du patient, contre-indiquent une prise en charge simplifiée :
- échec de traitement antérieur par une association d'AAD du VHC ;
- co-infection par le VIH ou le VHB ;
- fibrose avancée (Fibroscan® > 10 kPa, Fibrotest® ⩾ 0,58, Fibromètre® ⩾ 0,786) ;
- insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ;
- comorbidités mal contrôlées.

Dans ces cas, le patient doit être adressé en centre spécialisé et sa prise en charge relève d'une concertation pluridisciplinaire associant au moins un hépatologue/infectiologue ou interniste, un pharmacien et un virologue. Le suivi per-thérapeutique sera alors adapté aux décisions thérapeutiques qui seront prises (contenu du bilan de suivi, fréquence des prélèvements, etc.).

Co-prescription de ribavirine

Dans certaines situations cliniques devenues très rares, il peut être indiqué d'ajouter de la ribavirine à la combinaison d'AAD (en général SOF/VEL, SOF/VEL/VOX ou SOF + GLE/PIB) avec un allongement de la durée du traitement [2]. Les deux situations les plus fréquentes sont :
- patients avec substitutions associées à une résistance aux NS5A qui sont en échec de deux lignes de traitement contenant une antiprotéase et/ou un anti-NS5a (la ribavirine sera ajoutée à SOF/VEL/VOX ou SOF + GLE/PIB pour une durée de 16 à 24 semaines) ;
- les patients avec cirrhose décompensée en échec d'un premier traitement et qui ont une contre-indication aux antiprotéases (la ribavirine sera ajoutée à SOF/VEL pour une durée de 24 semaines).

Dans ces cas, un monitoring rapproché de la tolérance clinique et biologique doit être assuré, toutes les semaines le 1er mois, puis 1 à 2 fois par mois. Le suivi biologique associera : NFS-plaquettes, fonctions rénale et hépatique. Un suivi rapproché de l'ARN-VHC peut également être indiqué au cas par cas, par exemple en cas de difficultés anticipées de l'observance. Les consultations médicales seront également plus fréquentes afin de diagnostiquer précocement les effets secondaires cliniques potentiels de la ribavirine (fatigue, syndrome dépressif, etc.) [3].

Suivi thérapeutique en cas d'observance sous-optimale

Dans les situations cliniques actuelles les plus simples (patients non cirrhotiques et naïfs de traitement), qui représentent la majorité des patients restant à traiter, et en l'absence de doute sur de possibles difficultés d'observance, le fait de revoir le patient pendant les 8 ou 12 semaines de traitement est à l'appréciation du praticien. Un essai d'évaluation d'intervention mené chez des patients traités par glicaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) a comparé un suivi standard avec visites cliniques à 4 puis 8 semaines

après initiation du traitement *versus* un suivi allégé avec des contacts téléphoniques à 4 puis 8 semaines après initiation du traitement, puis visite clinique d'évaluation de la guérison à 20 semaines dans les deux cas [4]. L'enseignement principal de cet essai, qui n'a pas pu conclure à la non-infériorité du bras allégé (92 % de succès *versus* 95 % dans le bras standard, différence d'efficacité = – 3,2, intervalle de confiance à 95 % : – 8,2 % – + 1,8 %), est que les patients qui n'ont pas adhéré à la stratégie simplifiée étaient les plus fragiles socialement, avec un fort risque d'observance problématique. Afin de mieux comprendre les ressorts sous-tendant l'éventuelle différence d'efficacité due à un défaut d'observance, les données de deux essais conduits chez des usagers de drogue (SIMPLIFY [5] et D3FEAT [6]) ont été combinées pour rechercher les facteurs de risque d'inobservance et étudier l'impact de cette dernière sur la réponse aux AAD [7]. Parmi les 190 patients des deux essais, les déterminants d'une moins bonne observance étaient le logement précaire et l'injection récente de substances psycho-actives, ainsi que la bi-prise quotidienne des AAD (certains étaient en effet traités par ombitasvir + paritaprévir + dasabuvir et ribavirine, association quasiment plus utilisée actuellement en France, les autres recevant SOF/VEL). Cependant, un des enseignements majeurs de cette analyse est que, indépendamment du niveau d'observance, le taux de RVS12 demeurait très élevé, aux alentours de 95 %. Ainsi, l'identification des situations à risque de moins bonne observance fait partie de l'évaluation initiale des patients, et les patients ainsi identifiés doivent recevoir une aide à l'observance sur le lieu de prise en charge, tandis que le suivi de l'observance pendant la prise du traitement sera adapté au cas par cas.

Suivi post-guérison

Après obtention de la RVS12, le suivi des patients va dépendre de l'évaluation de la fonction hépatique antérieure au traitement, ainsi que des comorbidités présentes et de la persistance de conduites à risque de réinfection [1,2].

La situation la plus simple concerne les patients sans altération de la fonction hépatique (score de fibrose < F3) et sans comorbidité. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de revoir le patient après obtention de la guérison. En cas d'altération de la fonction hépatique (fibrose ⩾ F3) et/ou de comorbidités hépatiques (alcool, stéato-hépatite non alcoolique) susceptibles d'aggraver la fonction hépatique après éradication du VHC, le patient devra être évalué cliniquement et biologiquement (avec imagerie adaptée) en milieu spécialisé (service d'hépatologie) tous les 6 mois (si fibrose F3 ou cirrhose) ou 12 mois dans les autres cas. Cette surveillance en milieu spécialisé inclura la recherche de complications de cirrhose telles que le carcinome hépatocellulaire ou la présence de varices œsophagiennes.

En cas de persistance de conduites à risque de réinfection sans atteinte de la fonction hépatique, la recherche de réinfection devra être effectuée par quantification de l'ARN-VHC (voire une quantification de l'antigène core du VHC [2]), tous les 3 ou 6 mois en fonction de l'intensité des conduites à risque [8]. En cas de repositivation de l'ARN-VHC, la différence entre une rechute tardive (exceptionnelle) et une réinfection repose sur la recherche du génotype pour une comparaison avec le génotype initial. Si le génotype est identique, l'examen sera complété par une analyse phylogénique des souches [2], qui seule permettra de différencier deux souches avec génotype similaire.

Conclusion

L'élargissement de l'autorisation de prescription des AAD à tous les médecins et la disponibilité des traitements en pharmacie de ville a permis de simplifier au maximum la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'une hépatite C sans cirrhose ni comorbidités, dans les pays où ces dispositions ont pu être prises. Un tel contexte devrait permettre à court terme la mise en place de protocoles de délégation de taches à du personnel paramédical, ce qui doit aboutir à moyen terme à la possibilité de traiter le plus grand nombre de sujets en dehors des structures hospitalières. Deux enjeux vont alors persister : l'identification des patients avec cirrhose ou comorbidités, qui devront être orientés vers des structures spécialisées et continuer de bénéficier d'un suivi clinique rapproché malgré la guérison de l'hépatite C, et le diagnostic des réinfections chez les sujets avec poursuite de conduites à haut risque de recontamination.

Liens d'intérêt
K. Lacombe a participé à des réunions d'experts pour Gilead, AbbVie et MSD.

Références

[1] AFEF, avec le soutien de la SPILF. Recommandations pour l'élimination de l'infection par virus de l'hépatite C en France. [Internet] https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf

[2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. [Internet] https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf

[3] Garioud A, Heng R, Amiot X, *et al*. Association Nationale des Hépato-gastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH), France. Efficacy and safety of treatment of chronic hepatitis C with sofosbuvir and ribavirin with or without peginterferon: A French prospective real-life cohort study of unselected 211 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1270-4.

[4] Dore GJ, Feld JJ, Thompson A, *et al*. Simplified monitoring for hepatitis C virus treatment with glecaprevir plus pibrentasvir: The SMART-C study. Oral abstract. EASL 2019, Vienna, Austria.

[5] Grebely J, Dalgard O, Conway B, *et al*. SIMPLIFY Study Group. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): An open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:153-161.

[6] Grebely J, Conway B, Cunningham EB, *et al*. D3FEAT Study Group. Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with and without ribavirin in people with HCV genotype 1 and recent injecting drug use or receiving opioid substitution therapy. *Int J Drug Policy* 2018;62:94-103.

[7] Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, *et al*. Comparing adherence to once-daily and twice daily DAA therapy among people with recent injection drug use or current opioid substitution therapy: The SIPMPLIFY and D3FEAT studies. Oral abstract. 8th International Conference on Hepatitis Care in Substance Users, Sept 2019, Montreal, Canada.

[8] European AIDS Treatment Network (NEAT). *2nd Acute HCV Consensus Guidelines*, Amsterdam, July 2019.

Prise en charge des personnes co-infectées VIH-VHC

Eugénie Colin-Benoit, Andri Rauch

Épidémiologie

Dans une méta-analyse récente il est estimé que, dans le monde entier, 2,28 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont également co-infectées par le VHC [1], soit une prévalence du VHC de 6,2 % dans cette population. Ceci s'explique par des voies de transmission communes à ces deux infections. Il existe cependant des différences régionales très importantes. Selon les études actuellement disponibles, en Suisse par exemple, la proportion des PVVIH co-infectés par le VHC s'élève à environ 20 % [2], alors qu'en Espagne elle atteint presque 40 % [3]. En Afrique, seuls 7 % des PVVIH sont également atteints du VHC [4]. De manière globale, la plupart des patients co-infectés VIH/VHC sont des usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI). Historiquement, les patients hémophiles sont aussi concernés, car ils ont pu recevoir jusque dans les années 1990 des produits sanguins contaminés par le VHC.

À partir de 2005, principalement en Europe de l'Ouest, une augmentation de l'incidence de l'hépatite C a toutefois été remarquée chez des PVVIH de sexe masculin, homosexuels, n'ayant pas le profil classique des UDI mais ayant des comportements sexuels à risque : multiples relations anales non protégées et parfois traumatiques (lésions des muqueuses), utilisation de *sextoys*, pratique du chemsex (pour *chemical sex*, soit sexe sous l'emprise de produits chimiques consommés par voie orale, nasale, intraveineuse ou encore inhalés) [5]. Une transmission sexuelle nationale autant qu'internationale contribue à cette « nouvelle épidémie » [6,7]. Une augmentation du nombre d'infections par le VHC (dont principalement une augmentation de l'incidence des primo-infections) a été également décrite chez des patients homosexuels, négatifs pour le VIH et ayant ces mêmes comportements sexuels à risque [8]. La plupart de ces personnes (67 %) se trouvaient sous prophylaxie préexposition (PrEP) pour le VIH. Cette augmentation peut être liée à une augmentation des comportements sexuels à risque depuis l'introduction de la PrEP, ou alors refléter une meilleure identification grâce à un screening systématique de ces patients homosexuels consultant pour obtenir la PrEP. L'analyse typologique d'une étude française récente suggère que l'épidémie de VHC chez les hommes homosexuels négatifs pour le VIH s'est initialement propagée depuis la population d'hommes homosexuels positifs pour le VIH [8]. Le *tableau 1* présente les différences entre l'épidémie classique et la nouvelle épidémie de VHC au sein des populations infectées par le VIH.

Tableau 1 Différences entre l'épidémie « classique » et la « nouvelle » épidémie de VHC

Caractéristiques	Épidémie classique	Nouvelle épidémie
Groupe de population principalement concerné	Usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI)	Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH)
Co-infection VIH	< 10 %	> 90 %
Pic de transmission du VHC	Dans les années 1980	À partir de 2005
Taux de transmission actuel	Faible dans les pays avec programmes de réduction des risques. Augmentation récente dans certaines régions (par exemple Europe de l'Est, zones rurales des États-Unis)	Élevé en raison de la persistance des comportements sexuels à risque
Incidence de la réinfection	Faible (0,8-4,7 par 100 personnes-années). Plus élevée en l'absence de programmes locaux de réduction des risques.	Élevée (8,0-15,2 par 100 personnes-années)

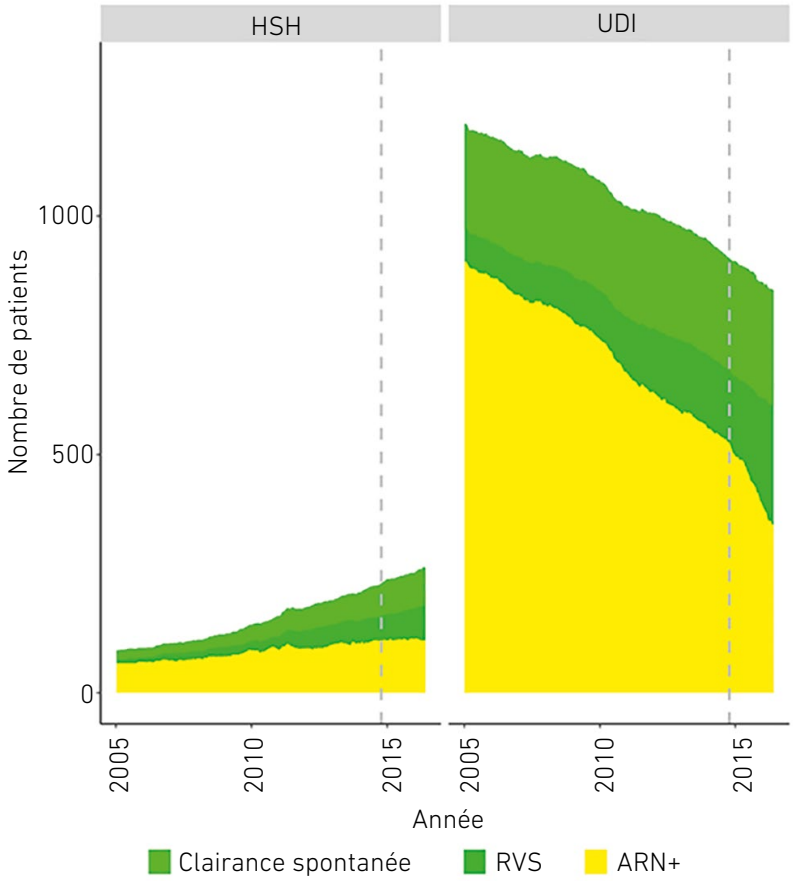
Adapté de [5] *(avec l'accord des auteurs).*

L'épidémie « classique » du VHC chez les UDI diffère en de nombreux points de la « nouvelle » épidémie observée chez les homosexuels. Chez les UDI, en raison de multiples barrières telles qu'une contre-indication au traitement par interféron, la présence de comorbidités ou une addiction incontrôlée, la mise en place d'un traitement contre l'hépatite C a été initialement peu fréquente, jusqu'à l'arrivée des nouveaux antiviraux à action directe (AAD). Toutefois, dans les pays avec un programme de réduction des risques liés à la consommation de drogues (programmes de substitution par des opiacés, mise à disposition de matériel stérile et de locaux d'injection par exemple), un déclin massif de l'incidence du VHC chez ces patients a été constaté et le taux de réinfection est très faible [5,9].

À l'opposé, la majorité des HSH infectés par le VHC débute un traitement peu de temps après avoir contracté l'infection. Toutefois, en raison de la persistance des comportements à risque, le taux de réinfection de ces patients est élevé [5,10-12]. Ainsi, en Suisse, dans une étude publiée en 2018, une baisse de la prévalence de l'hépatite C a été très nettement observée chez les consommateurs de drogues par voie intraveineuse, mais cela n'a pas été le cas chez les HSH nouvellement infectés, comme le montre la *figure 1*. Malgré l'introduction des nouveaux AAD, avec une augmentation majeure du nombre de patients traités et guéris, la forte incidence des nouvelles infections et un taux élevé de réinfections ont empêché une baisse de la prévalence dans ce groupe de population [13].

En Europe de l'Ouest, la majorité des nouvelles infections au VHC sont diagnostiquées chez des HSH alors qu'en Europe de l'Est, dans certaines zones rurales des États-Unis et en Asie du Sud-Est, les patients nouvellement diagnostiqués sont majoritairement des UDI [1,14]. Aux États-Unis, on note depuis 2006 une augmentation importante de l'incidence des infections au VHC, et 70 % d'entre elles seraient dues à l'injection de drogues. Ceci s'explique principalement par l'augmentation de la consommation de drogues par voie intraveineuse, essentiellement dans les zones rurales, éloignées des centres de santé et dans lesquelles il n'existe pas ou peu de programmes de substitution ou de réduction des risques [14].

Figure 1 Prévalence de l'hépatite C chez les hommes homosexuels (HSH) et chez les consommateurs de drogues par voie intraveineuse (UDI)



Répartition des UDI et HSH parmi les patients ayant spontanément éliminé le VHC, ceux ayant éliminé le virus à la suite d'un traitement (réponse virologique soutenue -RVS) et ceux avec une réplication active du VHC (ARN+). La ligne pointillée grise indique le moment où l'ARN+ a commencé à diminuer chez les UDI.

Publication originale : Salazar et al. OFID, Brief Report, 2018 (figure reproduite et adaptée, en accord avec les auteurs et Oxford University Press)

Impact du VIH sur la maladie hépatique liée au VHC

Pourquoi la co-infection entre le VIH et le VHC est-elle problématique d'un point de vue virologique ? Une co-infection avec le VIH modifie l'évolution naturelle de l'infection au VHC. En effet, on relève tout d'abord un taux moins élevé de résolution spontanée du VHC chez les patients co-infectés par le VIH (11,9 % dans l'étude PROBE-C [15] par exemple, 15 % dans une autre étude datant de 2011 [16], contre environ 20-50 % chez les patients mono-infectés). De même, la virémie du VHC est souvent plus élevée en cas de co-infection VIH-VHC qu'en cas de de mono-infection VHC [17]. Il en résulte le développement accéléré d'une fibrose hépatique, ainsi qu'un temps estimé réduit entre l'infection et le stade de cirrhose (26 ans *vs* 34 ans) [18,19]. L'évolution de la maladie hépatique chez les individus co-infectés VIH/VHC est principalement associée au déficit immunitaire lié au faible taux de CD4. Par ailleurs, on note un taux plus élevé de décompensations cirrhotiques chez les patients co-infectés VIH/VHC que chez les mono-infectés VHC (7,4 % *vs* 4,8 % à 10 ans) ; cela se confirme également chez les patients sous thérapie antirétrovirale, même chez ceux dont la virémie VIH est < 400 copies/ml. Néanmoins, le développement d'une fibrose hépatique et le risque de décompensation

hépatique sont réduits de manière significative chez les patients dont la charge virale pour le VIH est supprimée [20-22].
L'élastographie ultrasonore transitoire semble être la mesure non invasive la plus fiable pour évaluer la progression de la fibrose hépatique en cas de co-infection VIH-VHC. S'il n'est pas possible de réaliser une élastographie ultrasonore transitoire, alors les scores APRI, FIB-4 Index, ainsi que les algorithmes Fibrotest et ELF (*enhanced liver fibrosis*) sont utiles [23].
Concernant un risque accru de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC), les données ne sont pas toutes concordantes. Bien que la co-infection avec le VIH favorise le développement d'une hépatite C chronique et accélère le développement d'une cirrhose, il n'a pu être clairement montré que la co-infection augmente le risque de CHC [20,24,25].
L'initiation d'une thérapie antirétrovirale diminue la progression des lésions hépatiques [26] et la mortalité liée aux évènements hépatiques [27]. La toxicité hépatique de la thérapie antirétrovirale ne semble jouer qu'un rôle mineur chez les patients mono-infectés sans maladie hépatique sous-jacente mais pourrait, en revanche, chez des patients co-infectés par exemple, être d'une importance significative [28]. Les antirétroviraux les plus fréquemment incriminés sont la didanosine, la stavudine, la névirapine et l'éfavirenz [29,30]. Certaines données indiquent une élévation chronique des enzymes hépatiques sous ténofovir disoproxil fumarate (TDF), apparaissant dans les deux premières années suivant le début de le thérapie [29]. Le cas particulier de la didanosine est à relever car une forte association a été retrouvée entre l'exposition prolongée à la didanosine et le développement d'une hypertension portale non cirrhotique chez des patients infectés par le VIH [31].
Il est toutefois difficile, dans un contexte où plusieurs facteurs de risque sont présents, de faire la part des choses et de définir le rôle joué par la thérapie antirétrovirale sur la péjoration de la fonction hépatique. En cas de co-infection il convient, après l'initiation d'une thérapie antirétrovirale (et notamment des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse), d'effectuer un monitoring mensuel des enzymes hépatiques les trois premiers mois, puis régulièrement afin de détecter une éventuelle toxicité hépatique liée à la thérapie antirétrovirale.

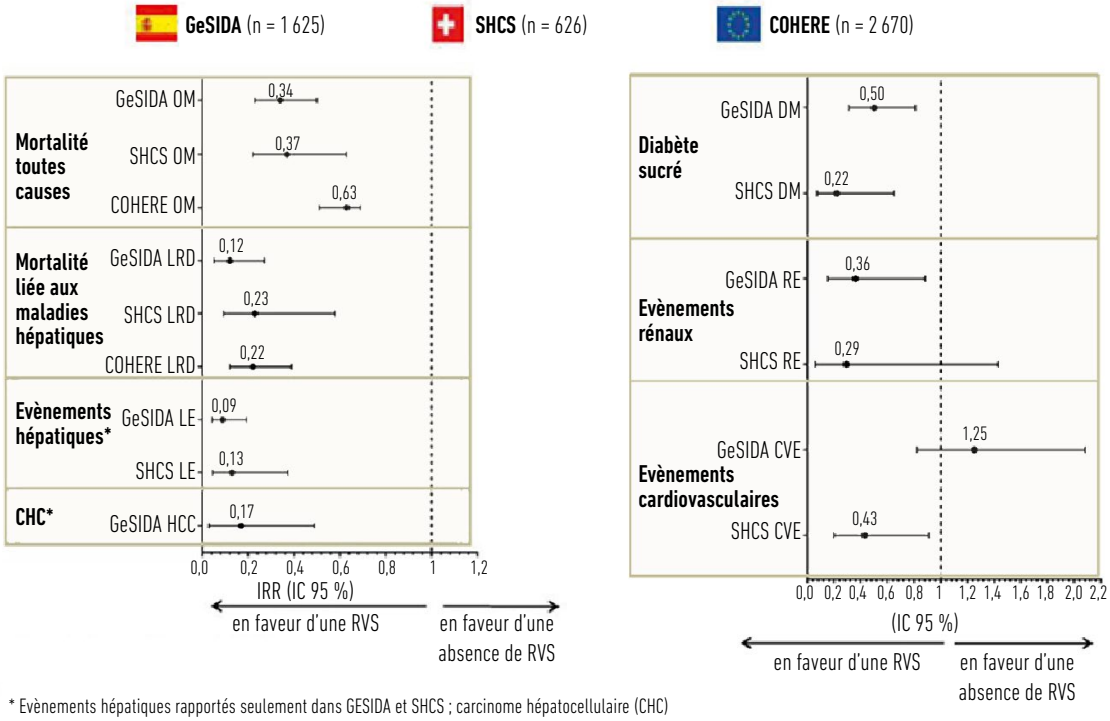
Dépistage du VHC

Selon les recommandations 2018 de la Société européenne de recherche clinique sur le sida (EACS), un dépistage de l'hépatite C est conseillé pour tout patient nouvellement diagnostiqué avec une infection VIH, ainsi que, par la suite, une fois par an lors des contrôles de routine [32]. En outre, s'il existe des facteurs de risque tels que l'usage de drogues par voie intraveineuse, la pratique du chemsex ou des relations sexuelles anales non protégées, ou qu'une élévation des transaminases sans autre explication est mise en évidence au laboratoire, un dépistage du VHC devrait alors être immédiatement effectué pour détecter une éventuelle infection. Le dépistage sérologique (anticorps anti-VHC) est indiqué pour dépister une éventuelle primo-infection. En cas de forte suspicion clinique et de sérologie négative, une mesure de l'ARN du VHC est préconisée pour une détection précoce. Pour une suspicion de réinfection, une mesure de l'ARN du VHC ou de l'antigène core du VHC est proposée. Dans tous les cas, en cas de facteurs de risque persistants tels que ceux cités ci-dessus, un dépistage devrait être effectué au moins tous les six mois [32].

Traitement de l'infection VHC

L'éradication du VHC empêche clairement la progression de la maladie hépatique et diminue la mortalité liée aux maladies hépatiques ou toutes causes confondues. Comme illustré dans la *figure 2*, trois études de cohorte (GeSIDA en Espagne, SHCS en Suisse et COHERE au niveau européen) ont comparé l'incidence des manifestations hépatiques et extra-hépatiques chez les patients ayant atteint ou non une réponse virologique soutenue (RVS) [33-35]. Une RVS diminue la mortalité liée aux maladies hépatiques de plus de 75 % et le risque de développer un CHC de plus de 80 %. Le risque de manifestations extra-hépatiques est également abaissé, même si le bénéfice est moins marqué (*figure 2*, panneau de droite). Ainsi, en accord avec les recommandations de l'EACS 2018 ainsi que celles de l'Association européenne d'étude du foie (EASL) 2018, un traitement de l'hépatite C devrait être proposé à tout patient co-infecté VIH-VHC, indépendamment du stade de fibrose hépatique, pour autant que l'espérance de vie ne soit pas très courte, et ce avec les nouveaux AAD.

Figure 2 L'éradication du VHC améliore la santé et diminue la mortalité



* Evènements hépatiques rapportés seulement dans GESIDA et SHCS ; carcinome hépatocellulaire (CHC) rapporté seulement dans GESIDA.

Figure réalisée par Andri Rauch, Eradication of hepatitis C in HIV coinfection, EACS Milan 2017 (reproduite avec l'accord de l'auteur)

La *figure 3* illustre la différence du taux d'élimination virale du virus de l'hépatite C génotype 1 selon le statut VIH, entre les anciens régimes à base d'interféron et les nouveaux AAD. La différence retrouvée avec le traitement par interféron peut s'expliquer par l'effet immunomodulateur de ce dernier, logiquement affecté par le VIH. Selon les données actuelles, le taux de succès ainsi que la tolérance sous AAD sont similaires chez les patients co-infectés VIH-VHC et chez les patients mono-infectés pour le VHC [36]. Les indications au traitement, les agents thérapeutiques recommandés, la durée du

traitement ainsi que le suivi sont alors identiques pour les deux groupes. De même, dans les situations dites « difficiles à traiter », comme une infection VHC avec le génotype 3, chez des patients présentant une cirrhose avancée ou ceux ayant déjà été traités et présentant un échec virologique, les recommandations pour la prise en charge et le traitement ne diffèrent pas entre les co-infectés VIH-VHC et les mono-infectés VHC. Le choix du traitement se fait selon la présence d'une cirrhose de stade avancé, les éventuels traitements déjà reçus et la co-médication du patient. Si un traitement pangénotypique est préféré, la détermination du génotype du VHC n'est plus primordiale. Il n'existe pas de recommandation précise concernant le bon timing pour initier une thérapie antirétrovirale et le traitement de l'hépatite C chez les patients co-infectés VIH-VHC. De manière générale, le traitement du VIH est prioritaire, notamment si le taux de CD4 est bas, si le patient est symptomatique (primo-infection VIH par exemple) ou en cas d'infection opportuniste. Le traitement de l'hépatite C est habituellement débuté dès que la thérapie antirétrovirale est établie et bien tolérée [36]. Si l'indication pour une transplantation hépatique est posée, les patients avec une cirrhose décompensée et un score MELD élevé devraient être placés sur la liste de transplantation et traités pour l'hépatite C avant ou après la transplantation, selon le délai estimé pour celle-ci [37].
Le but du traitement est une RVS, définie par une mesure de l'ARN du VHC indétectable douze semaines après la fin du traitement. Dans plus de 99 % des cas, cette virémie indétectable équivaut à une guérison de l'hépatite C.

En cas d'hépatite C aiguë, le meilleur marqueur pronostique d'une clairance spontanée est une diminution de 2 log de la charge virale 4 semaines après le diagnostic [15]. Si tel n'est pas le cas, une hépatite C chronique est pratiquement certaine et un traitement est recommandé, le même que pour l'hépatite C chronique chez des patients non cirrhotiques n'ayant jamais été traités auparavant.

Figure 3 Amélioration de l'efficacité des traitements selon le statut VIH

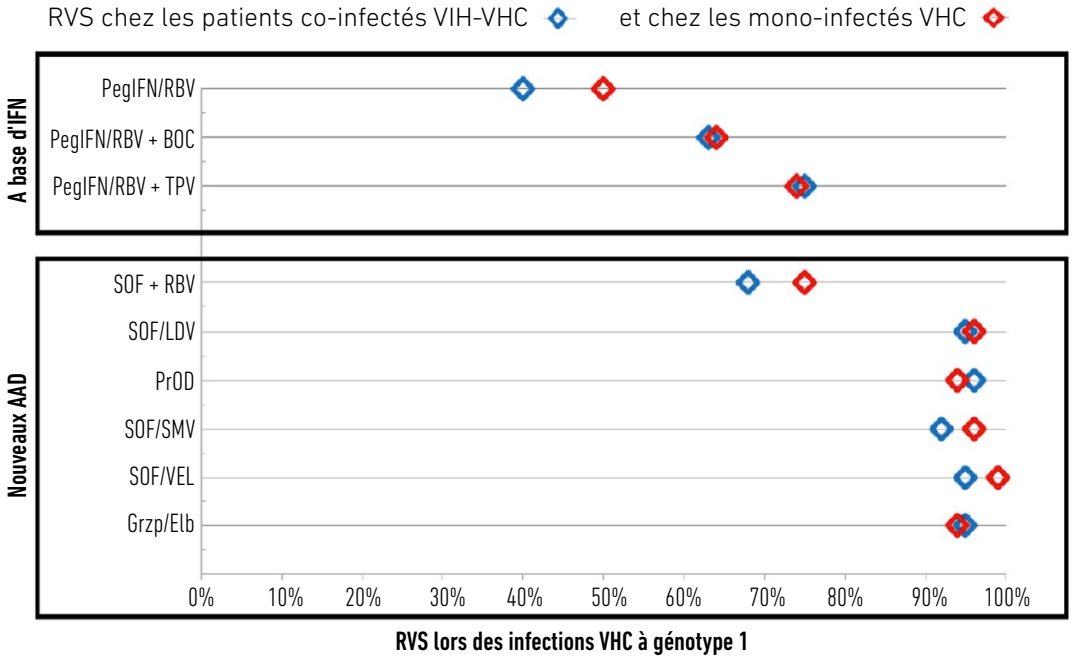


Figure réalisée par Andri Rauch, Eradication of hepatitis C in HIV coinfection, EACS Milan 2017 (reproduite avec l'accord de l'auteur)
RVS : réponse virologique soutenue.

Le traitement de l'hépatite C doit aussi être envisagé comme mesure de prévention. Plusieurs études indiquent que le dépistage précoce et le traitement de l'hépatite C permettent de réduire l'incidence de nouvelles infections. L'expérience néerlandaise a montré en l'espace de deux ans une diminution de 51 % des infections aiguës pour le VHC chez les HSH positifs pour le VIH [38], suite à l'accès aux nouveaux AAD pour tous en 2015. En Suisse, l'étude HCVree a mis en évidence qu'un dépistage systématique de l'ARN du VHC chez les HSH infectés par le VIH peut permettre d'identifier un nombre élevé d'infections asymptomatiques, et donc de potentiels transmetteurs [39]. Chez un tiers des patients avec une infection récente, la sérologie pour le VHC était encore négative. En cas de dépistage positif, un traitement avec AAD a été proposé aux patients, avec un taux de guérison de 99,5 % observé 12 semaines après la fin du traitement. Il s'en est suivi une diminution de 49 % de l'incidence de nouvelles infections [40].

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses potentielles sont actuellement le plus gros défi du traitement des patients co-infectés VIH-VHC, et en faire l'analyse minutieuse revêt une importance capitale. Les informations publiées sur le site www.hep-druginteractions.org de l'université de Liverpool sont, à notre connaissance, parmi les plus actuelles et les plus complètes. La *figure 4* illustre les principales interactions entre la thérapie antirétrovirale et les AAD pour le VHC.

De nombreux AAD sont métabolisés *via* le cytochrome P450, et plusieurs interactions avec des antirétroviraux sont décrites. L'utilisation d'inhibiteurs de protéase et/ou de boosters (ritonavir, cobicistat), que ce soit pour la thérapie antirétrovirale ou pour le traitement de l'hépatite C, est la cause d'une grande partie de ces interactions, le reste étant lié à l'utilisation d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (tous sauf la rilpivirine). À titre d'exemple, en présence d'une thérapie antirétrovirale à base d'éfavirenz, tous les inhibiteurs de protéase ainsi que le velpatasvir pour traiter le VHC sont contre-indiqués. De manière générale, la combinaison d'AAD avec de forts inducteurs du CYP P450 3A et de la glycoprotéine-p n'est pas indiquée [36]. L'utilisation d'inhibiteurs de protéase pour le traitement du VHC n'est pas recommandée dans les cirrhoses CHILD B et C.

Un changement de thérapie antirétrovirale est parfois nécessaire. Il convient toutefois de procéder à des contrôles réguliers de la virémie, car ces changements sont parfois associés à une recrudescence de la virémie du VIH. De plus, de par les caractéristiques propres à la majorité des patients co-infectés VIH-VHC, il est également nécessaire de vérifier les interactions des AAD avec les produits de substitution tels que méthadone, morphine, etc., ou les drogues récréatives.

Figure 4 Interactions médicamenteuses entre les antiviraux d'action directe (AAD) et les antirétroviraux

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
AAD	daclatasvir	↑31 % a	↑110 % a	↑	↑41 %	↑15 %	↔	↓32 % b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2 % E33 %	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↑10 % E10 %
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑376 % ↑958 %	↑	↑66 % ↑650 %	↑271 % ↑1186 %	↓4 % ↑7 %	↓54 % ↓83 %	↓	↓	↑7 % ↓2 %	↔	↔	↓2 % ↓19 %	↑118 % ↑436 %	↓19 % ↓11 %	↔	↔	↔	↔	↓7 % ↓14 %
	glécaprévir/ pibrentasvir	↑	↑553 % ↑64 %	↑	↑397 % -	↑338 % ↑146 %	↔	↓	↓	↓	E 84 %	E	E	↔	↑205 % ↑57 % E47 %	E47 %	↔	↔	↔	↔	E29 %
	paritaprevir/r/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94 % ↓17 % ↓18 %c	↑	D d	↑117 % ↑17 % ↓7 %	E	f	↓	↓E	E 225 % g	E	E	↓16 % ↓5 % ↓2 %	↑	E134 %	↓18 % ↓9 % ↓9 %	↓16 % ↓1 % ↓15 %	↓18 % ↓9 % ↓9 %	E	↓16 % ↓1 % ↓15 %
	paritaprevir/r/ ombitasvir	↑	↑187 % c	↑	↑e	↑510 % -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20 %	↔	↔	↔	E	↔
	simeprevir	↑	↑	↑	↑159 %	↑	↔	↓71 %	↓	↓	↑6 % E12 %	↔	↔	↔	↑	↓11 % E8 %	↔	↔	↔	↔	↓14 % E18 %
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34 %	↔	↔	↓6 %	↔	↔	↑9 %	↔	↔	↔	↔	↓5 % D27 %	↔	↓6 %	↔	↔	↓6 %
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑h	↑8 % ↑113 %h	↑h	↑34 % ↑39 % h	↔h	↑4 % ↓8 %	↓6 % ↓34 %	↔	↔	↑10 % ↑8 % h	E	↑7 % ↓13 %	↔	↑36 % ↑78 %h	↓5 % ↓9 % D~20 %	↑21 % ↑18 % D 10 %	↔	↑21 % ↑18 % D 6 %	E32 %	E h
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔h	↑22 % ↑142 %h	↔h	↓28 % ↓16 % h	↓29 % ↑2 % h	↔	↓3 % ↓53 %	↓	↓	↑16 % ↓1 %	E	↔	↓8 % ↓9 %	↑h	↑24 % ↓2 %	↔	↔	↔	↔	E h
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprévir	↑	↑40 % ↑93 % ↑331 %	↑h	↓28 % ↓5 % ↑143 %i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9 % ↓4 % ↓9 %	↔	↑22 % ↑16 % ↑171 % h	↔	↔	↔	↔	E	E h

Publication originale : Guidelines de l'EACS, version 10.0, Novembre 2019, page 100, accessible sur Internet https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

Couleurs

- Pas d'interaction cliniquement significative
- Ces molécules ne doivent pas être co-administrées
- Interaction potentielle qui exigera probablement un ajustement de la dose ou un contrôle assidu
- Interaction potentielle qui sera probablement de faible densité. Il est peu probable que des actions spécifiques ou des contrôles supplémentaires ainsi qu'un ajustement posologique soient nécessaires

Légende

↑	Augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des DDA
↓	Diminution potentielle des concentrations plasmatiques des DDA
↔	Pas d'effet significatif
D	Diminution potentielle des concentrations plasmatiques des molécules ARV
E	Augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des molécules ARV

ATV/c	ATV en co-formulation avec COBI (300/150 mg qd)
DRV/c	DRV en co-formulation avec COBI (800/150 mg qd)

Les premier et deuxième chiffres se rapportent à une modification de l'ASC de EBR/GZR ou GLE/PIB ou SOF/LDV ou SOF/VEL
Les premier, deuxième et troisième chiffres se rapportent aux modifications de l'ASC de SOF/VEL/VOX

Interactions avec ZDV

Aucune interaction cliniquement pertinente attendue avec le ZDV et les AAD

Commentaires

a Daclatasvir doit être réduit à 30 mg qd avec ATV/r ou EVG/c. Pas d'ajustement de dose avec ATV non boosté

b Daclatasvir doit être augmenté à 90 mg qd

c Utiliser uniquement avec ATV non boosté (ATV a augmenté les concentrations de paritaprevir du fait de l'inhibition due au CYP3A4 et au OATP1B1/3, non recommandé sans dasabuvir)

d La co-administration a diminué le seuil de concentration du DRV d'environ 50%. Bien que la co-administration du DRV avec ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir ne soit pas recommandée aux USA, le RCP européen stipule que le DRV (dosé à 800 mg qd et administré en même temps que ombitasvir/pariaprevir/r + dasabuvir) peut être utilisé en l'absence d'une forte résistance du VIH aux IP et doit être pris sans RTV additionnel

e Non recommandé, dû à une augmentation du seuil de concentration de paritaprevir en co-administration avec DRV dosé à 800 mg et administré en même temps que ombitasvir, paritaprevir et ritonavir (Viekirax). À noter : des concentrations supérieures de paritaprevir ont fait l'objet d'études de Phase 2 qui n'ont pas montré un impact cliniquement significatif en terme de tolérance

f Graves problèmes de tolérabilité

g Non recommandé, à moins que le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel de prolongation de l'intervalle QT avec de plus fortes concentrations de rilpivirine ; cette co-administration ne doit être envisagée que chez les personnes sans historique de prologation QT et sans l'administration concomitante d'autres molécules connues pour prolonger l'intervalle QT

h Surveillance rapprochée de la fonction rénale recommandée, due à l'augmentation des concentrations de ténofovir si celui-ci est compris dans le traitement

i Étudié avec DRV/r une fois par jour. DRV deux fois par jour n' pas été étudié et devrait être utilisé avec précaution compte tenu que les concentrations de VOX peuvent augmenter encore plus qu'avec DRV une fois par jour (significatif chez les patients cirrhotiques). Surveillance rapprochée de la fonction rénale recommandée, due à l'augmentation des concentrations de tenofovir si celui-ci est compris dans le traitement.

HÉPATITES VIRALES

Conclusion

La co-infection VIH-VHC est fréquente et doit être identifiée pour être ensuite prise en charge. En plus de l'épidémie « classique » chez les UDI, on observe depuis 2005 une « nouvelle » épidémie d'hépatite C par transmission sexuelle chez les HSH ayant des conduites sexuelles à risque. Bien que les patients co-infectés VIH-VHC présentent une évolution différente de l'hépatite C, caractérisée notamment par l'apparition plus fréquente et plus rapide d'une fibrose hépatique, ce groupe présente les mêmes indications au traitement et les mêmes modalités de traitement que les patients mono-infectés VHC. Les AAD ont considérablement facilité et amélioré le traitement de l'hépatite C : leur tolérance est très bonne, pour autant que les interactions médicamenteuses aient été vérifiées, et le taux de succès s'élève à plus de 90 % dans la plupart des cas. Afin de parvenir aux objectifs d'élimination de l'hépatite C pour 2030 tels que fixés par l'Organisation mondiale de la santé, l'accent doit maintenant être mis sur les stratégies de dépistage à grande échelle, y compris dans les groupes à risque, et sur l'accès au traitement facilité pour tous. De plus, des campagnes de prévention et d'information pour éviter les nouvelles infections ainsi que les réinfections doivent être organisées.

Liens d'intérêt

Eugénie Colin-Benoit a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Andri Rauch reports support to his institution for advisory boards and/or travel grants from MSD, Gilead Sciences, Pfizer and Abbvie, and an investigator initiated trial An(IIT) grant from Gilead Sciences. All remuneration went to his home institution and not to Andri Rauch personally, and all remuneration was provided outside the submitted work.

Références

[1] Platt L, Easterbrook P, Gower E, *et al.* Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:797-808.

[2] Kovari H, Ledergerber B, Cavassini M, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. High hepatic and extrahepatic mortality and low treatment uptake in HCV-coinfected persons in the Swiss HIV cohort study between 2001 and 2013. *J Hepatol* 2015;63:573-80.

[3] Berenguer J, Rivero A, Jarrín I, *et al.* Human immunodeficiency virus/Hepatitis C virus coinfection in Spain: Prevalence and patient characteristics. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw059.

[4] Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, *et al.* Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: An association between highly prevalent infectious diseases. A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e1024-31.

[5] Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, *et al.* Hepatitis C: A changing epidemic. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14093.

[6] Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Metzner KJ, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Changing trends in international versus domestic HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men: A perspective for the direct-acting antiviral scale-up era. *J Infect Dis* 2019;220:91-99.

[7] van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, *et al.* Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136:1609-17.

[8] Ramière C, Charre C, Miailhes P, *et al*. Lyon Acute Hepatitis Study Group. Patterns of HCV transmission in HIV-infected and HIV-negative men having sex with men. *Clin Infect Dis* 2019 Feb 27. pii:ciz160.

[9] Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, *et al.* Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S105-10.

[10] Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, *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:ofv026.

[11] Martin TC, Martin NK, Hickman M, *et al*. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS* 2013;27:2551-7.

[12] Lambers FA, Prins M, Thomas X, *et al*. MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection with hepatitis C) study group. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* 2011;25:F21-7.

[13] Salazar-Vizcaya L, Wandeler G, Fehr J, *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Impact of direct-acting antivirals on the burden of HCV infection among persons who inject drugs and men who have sex with men in the Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy154.

[14] Brooks JT. Emerging epidemics: Will they derail progress? Rural HIV-HCV related epidemics in the US. 4th International HIV/Viral Hepatitis Co-Infection Meeting. Paris, France, 2017.

[15] Boesecke, C. Fueling the epidemic: Low rates of spontaneous clearance of acute HCV coinfection. 25th CROI. Boston, 2018.

[16] Thomson EC, Fleming VM, Main J, *et al.* Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011;60:837-45.

[17] Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Annu Rev Med* 2008;59:473-85.

[18] Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.

[19] Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, *et al.* Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:491-8.

[20] Lo Re V 3rd, Kallan MJ, Tate JP, *et al.* Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: A cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:369-79.

[21] Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, *et al*. Grupo para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007;46:622-30.

[22] Graham CS, Baden LR, Yu E, *et al*. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.

[23] Schmid P, Bregenzer A, Huber M, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Progression of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection: A comparison between non-invasive assessment methods and liver biopsy. *PLoS One* 2015;10:e0138838.

[24] Hu J, Liu K, Luo J. HIV-HBV and HIV-HCV coinfection and liver cancer development. *In: HIV/AIDS-associated viral oncogenesis.* C. Meyers (Ed). Springer, 2019;231-50.

[25] Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Curr Opin Oncol* 2002;14: 538-42.

[26] Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, *et al*. Incidence and risk factors for steatosis progression in adults coinfected with HIV and hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2011;140:809-17.

[27] Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, *et al*. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.

[28] Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: Intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl2:S65-72.

[29] Kovari H, Sabin CA, Ledergerber B, *et al.* Antiretroviral drugs and risk of chronic alanine aminotransferase elevation in human immunodeficiency virus (HIV)-monoinfected persons: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw009.

[30] Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010;52:1143-55.

[31] Kovari H, Ledergerber B, Peter U, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-35.

[32] EACS Guidelines. European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Version 9.1. October 2018. [Internet] http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

[33] Berenguer J, Rodríguez-Castellano E, Carrero A, *et al*. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Eradication of hepatitis C virus and non-liver-related non-acquired immune deficiency syndrome-related events in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology* 2017;66:344-56.

[34] Kovari H, Rauch A, Kouyos R, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis C infection and the risk of non-liver-related morbidity and mortality in HIV-infected persons in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:490-7.

[35] Hepatitis C Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Is response to anti-hepatitis C virus treatment predictive of mortality in hepatitis C virus/HIV-positive patients? *AIDS* 2017;31:661-8.

[36] Schlabe Sn Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:49-64.

[37] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.

[38] Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, *et al*. Declining hepatitis C virus (HCV) incidence in Dutch human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men after unrestricted access to HCV therapy. *Clin Infect Dis* 2018;66:1360-5.

[39] Braun DL, Hampel B, Martin E, *et al*. Swiss HIV Cohort Study. High number of potential transmitters revealed in a population-based systematic hepatitis C virus RNA screening among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2019;68:561-8.

[40] Braun DA. Treatment as prevention trial to eliminate HCV in HIV+ MSM: The Swiss HCVree Trial. 25th CROI, Boston, 2018.

Populations difficiles à traiter : personnes en insuffisance rénale, co-infectées VHB-VHC, atteintes de cirrhose ou en échec de traitement AAD

Marc Bourlière, Olivia Pietri

Introduction

Les traitements antiviraux à action directe (AAD) ont bouleversé le traitement de l'hépatite C dans les cinq dernières années, permettant d'obtenir une guérison virologique chez plus de 95 % des patients naïfs de traitement par AAD ou en échec d'AAD [1,2]. Ainsi, plus de 99 % des patients atteints d'hépatite C peuvent actuellement être guéris avec un ou deux traitements par AAD quel que soit le génotype ou le degré de fibrose, jusqu'à la cirrhose compensée. La ribavirine (RBV) n'est plus recommandée que chez les patients ayant une cirrhose décompensée et chez les très rares patients en échec de plusieurs traitements bien conduits par AAD, ou chez certains patients cirrhotiques de génotype 3. Les durées de traitement sont courtes, allant de 8 à 16 semaines avec un excellent profil de tolérance. Les interactions médicamenteuses sont le principal élément qui peut orienter le choix du traitement par AAD.

Ainsi, la plupart des populations difficiles à traiter à l'époque des traitements par interféron pégylé et RBV (patients co-infectés VIH/VHC, patients avec comorbidités métaboliques ou psychiatriques, patients avec hémoglobinopathies, patients ayant une transplantation d'organe…) sont aujourd'hui facilement guéris avec les mêmes modalités et les mêmes résultats que les autres patients atteints d'hépatite C.

Les populations difficiles à traiter abordées dans ce chapitre peuvent être aussi guéries du VHC avec des résultats comparables aux autres populations. Ainsi, par exemple, les patients ayant une cirrhose décompensée qui n'avaient que très peu, voire aucune possibilité de traitement avant l'époque des AAD, sont aujourd'hui accessibles à un traitement efficace.

Patients en insuffisance rénale

Les patients avec une insuffisance rénale modérée (CKD stade 1 à 3 avec une clairance de la créatinine > 30 ml/mn) peuvent être traités avec toutes les combinaisons d'AAD disponibles [3].

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou qui sont en dialyse (CKD stade 4 ou 5), trois traitements peuvent être utilisés en toute sécurité :

- la trithérapie paritaprévir boosté par le ritonavir plus l'ombitasvir plus ou moins le dasabuvir (PrOD) chez les patients de génotype 1 et 4 ;
- la bithérapie en mono-prise grazoprévir/elbasvir (GRZ/EBR) chez les patients de génotype 1 et 4 ;

- la bithérapie en mono-prise glécaprévir/pibrentasvir (GLE/PIB) peut être utilisée chez tous les patients du fait de son activité pan génotypique [4,5].

Les traitements contenant du sofosbuvir (SOF) ne sont pas recommandés dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) du produit du fait du métabolisme rénal de cette molécule. Une étude récente a cependant montré chez 59 patients en dialyse l'efficacité du traitement par sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), avec une réponse virologique soutenue (RVS) de 95 % sans effet secondaire notable malgré des concentrations élevées de SOF et de ses métabolites [6]. Les associations contenant du SOF peuvent donc être utilisées avec prudence et uniquement si les trois autres associations ne sont pas disponibles ou contre-indiquées du fait d'une interaction médicamenteuse non modifiable.

Patients avec une co-infection VHB-VHC

Le traitement du VHC par les combinaisons d'AAD est le même chez les patients co-infectés VHB-VHC que chez les patients mono-infectés par le VHC. Des cas de réactivation du VHB, parfois sévère voir létale, ont été rapportés pendant ou après un traitement du VHC par AAD. Cependant le risque est imprévisible, ce qui a conduit à des recommandations un peu différentes selon les sociétés savantes [1,2].
Tous les patients avant un traitement de leur infection VHC par AAD doivent être testés pour le VHB (Ag HBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs et ADN VHB si Ag HBs positif). Tous les patients Ag HBs positif qui rentrent dans les critères de traitement doivent être traités par les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques [7].

- Les patients Ag HBs positif avec un ADN VHB faiblement positif (< 2 000 UI/ml) ou indétectable peuvent :
  – être surveillés toutes les 4 semaines sous traitement pour l'ADN VHB, et si celui ci augmente de plus de 10 fois ou est supérieur à 1 000 UI /ml chez un patient précédemment indétectable, un traitement par analogues devra être débuté ;
  – être traités de façon préemptive par analogues pendant toute la durée du traitement par AAD et au moins jusqu'à 12 semaines après l'arrêt de celui-ci ;
  – après l'arrêt du traitement par analogue du VHB le patient doit être surveillé mensuellement pour le VHB pendant au moins 6 mois.
- Les patients Ag HBs négatif mais Ac anti-HBc positif doivent être surveillés tous les mois par le dosage des ALAT :
  – en cas d'augmentation des ALAT, un dosage d'ADN VHB et d'Ag HBs doit être réalisé ;
  – si l'ADN VHB est présent, un traitement par analogue devra être initié.
- Enfin, tous les patients Ag HBs négatif, Ac anti-HBc négatif et Ac anti-HBs négatif doivent être vaccinés contre le VHB.

Patients avec une cirrhose compensée ou décompensée

Cirrhose compensée

- Les patients VHC ayant une cirrhose compensée naïfs de traitement par AAD peuvent être traités avec toutes les combinaisons d'AAD disponibles. Le *tableau 1* indique les différentes possibilités de traitement en fonction du génotype.
- Pour les patients de génotype 1 avec une cirrhose compensée en échec d'un traitement par les inhibiteurs de protéase de première génération (bocéprévir, télaprévir), deux combinaisons d'AAD pendant 12 semaines sont recommandées :
  – SOF/VEL
  – GLE/PIB
- En l'absence de disponibilité de ces combinaisons, deux autres combinaisons peuvent être utilisées en association avec la RBV :
  – SOF/lédipasvir (LDV) pendant 12 semaines
  – GRZ/ERB pendant 12 semaines pour les patients de génotype 1b ou les patients de génotype 1a sans mutation de résistance (RAS) NS5A
  – GRZ/EBR pendant 16 semaines pour les patients de génotype 1a avec des RAS NS5A [2]

Tableau 1 Réponse virologique soutenue (RVS) dans les essais de phase 3 et dans la vraie vie (RL) chez les patients avec cirrhose compensée

	Génotype 1	Génotype 2	Génotype 3	Génotype 4	Génotype 5/6
SOF+ SIM	83-92 % (F4) 84 % (RL)			100 % (F0-F4) 91-92 % (RL)	
SOF+DCV	**98 % (F0-F4)** 95-98 % (RL)	**92 % (F0-F4)** 100 % (RL)	**63-90 %**(F4)** 89-92 % (RL)	**95-97 % (RL)**	
SOF+LDV	**94-99 % (F0-F4)** 91-95 % (RL)	96 %(F0-F4)	89 %**(F0-F4) 78 % (RL)	**93 % (F0-F4)** 97 % (RL)	**GT-5 : 95 %** **GT-6 : 96 %** **GT-6 : 95 % (RL)**
PrOD	91-96 %* (F4) 92-98 % (RL)				
PrO				94-98 %**(F0-F4) 98-100 %** (RL)	
GZR/EBR	**92-99 % (F0-F4)** 93-99 % (RL)	73-80 %**	**100 % +SOF (F4)**	**90-100 %**** 95-97 % (RL)	GT-5 : 25-100 %** GT-6 : 75-80 %
SOF/VEL 12 semaines	**99 % (F0-F4)**	**100 % (F0-F4)**	**91 % (F4)**	**100 % (F0-F4)**	**100 % (F4)**
GLE/PIB 12 semaines	**99 % (F4)**	**100 % (F4)**	**96 %***(F4)**	**100 % (F0-F4)**	**100 % (F0-F4)**

** 24 semaines ; ** ± ribavirine ; *** 16 semaines.*
RL: vraie vie ; F0-F3 : fibrose stade 0 à 3 ; F4: cirrhose ; GT : génotype ;
SOF : sofosbuvir ; SIM : siméprévir ; DCV : daclatasvir ; LDV : lédipasvir ; PrOD : paritaprévir boosté par le ritonavir plus ombitasvir plus dasabuvir ; PrO : paritaprévir boosté par le ritonavir plus ombitasvir ; GZR : grazoprévir; EBR : elbasvir ; VEL : velpatasvir ; GLE : glécaprévir ; PIB : pibrentasvir.

Cirrhose décompensée

Les patients ayant une cirrhose décompensée, définie par un score de Child Pugh > B7, peuvent bénéficier d'un traitement par des combinaisons d'AAD ne contenant pas d'inhibiteur de protéase, qui sont contre-indiqués dans cette situation du fait des données de pharmacocinétique. Les patients avec une cirrhose décompensée tolèrent assez bien les traitements par AAD, avec cependant une augmentation des effets indésirables graves souvent en rapport avec des épisodes de décompensation de la cirrhose, d'infection sévère ou d'anémie liée le plus souvent à la gravité de l'atteinte hépatique. Chez ces patients, la RVS est associée à une baisse de la pression portale, une diminution du risque de décompensation, une baisse de l'incidence de carcinome hépatocellulaire (CHC), une diminution du nombre de journées d'hospitalisation et une amélioration de la survie. La RVS est fonction du score de Child Pugh.

- Chez les patients Child Pugh B, trois options thérapeutiques ont été évaluées et sont recommandées :
  – le traitement pangénotypique par SOF/VEL plus RBV pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS chez 94 % des patients ;
  – le traitement par SOF plus daclatasvir (DCV) plus RBV pendant 12 semaines donne des résultats de RVS comparables sur un nombre plus restreint de patients ;
  – enfin, chez les patients de génotype 1, 4, 5 ou 6, le traitement par SOF/LDV plus RBV pendant 12 semaines donne des résultats comparables (87 % RVS).
  Chez tous ces patients, lorsque la RBV est contre-indiquée ou stoppée rapidement pour intolérance, la durée des traitements doit être prolongée sur 24 semaines. Dans une stratégie pangénotypique, le traitement SOF/VEL plus RBV pendant 12 semaines est le traitement à privilégier.
- Chez les patients Child Pugh C, les trois mêmes options thérapeutiques sont recommandées mais ont été évaluées sur un nombre restreint de patients pour deux d'entre elles (SOF/VEL plus RBV et SOF/ DCV plus RBV). Chez les patients de génotype 1, 4, 5 ou 6, le traitement par SOF/LDV plus RBV pendant 12 semaines a permis d'obtenir une RVS dans 78 % des cas (40/51). Par analogie avec les patients Child Pugh B, dans une stratégie pangénotypique, le traitement SOF/VEL plus RBV pendant 12 semaines est le traitement à privilégier malgré le peu de données [8].

Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, le traitement du VHC doit se discuter en fonction de la possibilité d'être transplanté du foie, et l'indication et la mise en route du traitement doivent toujours se discuter avec l'équipe de transplantation. Le score MELD conditionne l'accès à la greffe, qui est différent selon les pays. Plusieurs études ont montré que 25 % des patients avec une cirrhose décompensée en attente de transplantation hépatique (TH) pouvaient être retirés de la liste d'attente après une RVS. Cependant, aucun des patients ayant un score de MELD > 20 n'a pu être retiré de la liste d'attente. En France, les patients ayant un score de MELD < 25 ont peu accès à la TH. Les patients inscrits pour un CHC sont greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai d'autant plus court que la cirrhose décompensée est sévère et que le score de MELD est élevé.
Après TH, les patients peuvent être traités avec les combinaisons pangénotypiques avec une excellente RVS, en privilégiant les combinaisons sans RBV et avec le minimum d'interactions avec les traitements immunosuppresseurs. Les combinaisons SOF/VEL ou GLE/PIB pendant 12 semaines sont à privilégier.

Compte tenu de ces éléments, deux questions doivent être posées et débattues avant le traitement des cirrhoses décompensées. Faut-il traiter l'infection par le VHC avant ou après la TH ? En cas de traitement efficace avant la TH, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de la liste de façon durable les patients candidats à la TH ?
Les recommandations de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF), tenant compte de la situation en France, sont :

- chez les patients en attente de TH avec un CHC et un score de MELD ⩽ 10, le traitement du VHC est recommandé ;
- chez les patients en attente de TH avec un CHC et un score de MELD > 10, le traitement doit être discuté avec l'équipe de transplantation ;
- chez les patients en attente de TH sans CHC avec un score de MELD < 18, le traitement est recommandé ;
- chez les patients en attente de TH sans CHC avec un score de MELD ⩾ 18, le traitement doit être différé après la TH.

Patients en échec d'un ou plusieurs traitements par AAD

Malgré l'efficacité des traitements actuels par les AAD, un petit nombre de patients vont présenter une rechute à l'arrêt du traitement. Les échappements sous traitement sont exceptionnels et doivent toujours faire évoquer plusieurs problèmes :

- l'observance au traitement ;
- la prise de traitement ou de substance concomitante susceptibles de modifier la pharmacocinétique des AAD ;
- la possibilité d'un schéma de traitement non optimal ou que celui-ci ait été arrêté prématurément ;
- une réinfection par le VHC doit aussi être éliminée en cas de charge virale détectable à la semaine 12 après l'arrêt du traitement.

Ces dossiers doivent, en France, être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). L'intérêt de rechercher des RAS en cas d'échec à un traitement contenant un inhibiteur de NS5A dépend des possibilités de retraitement disponibles.

- Chez les patients sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (CHILD A) en échec de traitement par AAD contenant un inhibiteur de NS5A, le traitement par SOF/VEL et voxilaprévir (VOX) pendant 12 semaines est recommandé [9]. Dans cette situation, la recherche de RAS avant traitement n'a aucune incidence sur la réponse et n'a donc pas d'utilité en pratique clinique [10]. L'association SOF plus GLE/PIB et RBV pendant 12 semaines chez les patients sans cirrhose, 16 semaines chez les patients avec cirrhose compensée et chez les patients de génotype 3, est une autre option possible donnant des résultats comparables sur un petit nombre de patients [1,11].
- Chez les patients très difficiles à traiter, c'est-à-dire ayant un profil complexe de RAS NS5a avec plusieurs échecs de RVS malgré des combinaisons d'AAD incluant au moins un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur de NS5A, les triples combinaisons SOF/VEL/VOX ou SOF + GLE/PIB peuvent être associées à de la RBV (modulée en fonction du poids du patient : 1 000 ou 1 200 mg chez les patients de moins et de plus de 75 kg, respectivement), et la durée de ces traitements peut être prolongée de 16 à 24 semaines. Cette proposition doit être discutée en RCP au cas par cas car on ne dispose pas de donnée clinique.

- Chez les patients avec une cirrhose décompensée (score de Child Pugh B ou C) en échec d'un traitement par AAD de première génération, le traitement par SOF/VEL plus RBV pendant 24 semaines est l'option recommandée, mais elle doit être discutée dans le cadre de la RCP avec la participation et l'avis de l'équipe de transplantation.

Conclusion

Deux traitements par AAD, pangénotypiques, permettent de traiter des patients naïfs ou des patients ayant déjà eu plusieurs traitements avec un taux de RVS de 97 %. Le traitement est de un seul comprimé/jour pour le SOF/VEL pour une durée de 12 semaines, quel que soit le stade de fibrose, et de 3 comprimés/jour de GLE/PIB pour une durée de 8 ou 12 semaines en fonction de la présence ou non d'une cirrhose. Les patients ayant une cirrhose décompensée peuvent bénéficier d'un traitement associant SOF/VEL et de la RBV pendant 12 semaines. En cas d'échec de ces traitements et en l'absence de cirrhose décompensée, un comprimé de SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines ou la combinaison SOF+GLE/PIB plus RBV pendant 12 à 16 semaines, permettent un taux de RVS de 96 %.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69:461-511.

[2] Panel A-IHG. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis* 2018;67(10):1477-92.

[3] Kao CC, Lin YS, Chu HC, *et al.* Association of renal function and direct-acting antiviral agents for HCV: A network meta-analysis. *J Clin Med* 2018;7(10).

[4] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, *et al.* Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016;150:1590-8.

[5] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537-45.

[6] Borgia SM, Dearden J, Lurie Y, *et al.* Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks is safe and effective in patients undergoing dialysis. (Abstract). *Hepatology* 2018;68(Suppl1):145A.

[7] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

[8] Flamm S, Lawitz E, Borg B, *et al.* High efficacy and improvement in CPT class with sofosbuvir/velpatasvir plus ribavirin for 12 weeks in patients with CPT C decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2019;70:e221-e2.

[9] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, *et al.* Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134-46.

[10] Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, *et al.* No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients. *J Hepatol* 2018;69:1221-30.

[11] Wyles D, Weiland O, Yao B, *et al.* Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2019;70:1019-23.

Et après la guérison de l'hépatite C ?

Coordination : Marina B. Klein

La réinfection par le VHC

Patrick Ingiliz

La récurrence de la réplication virale du VHC après un traitement réussi ou après une clairance spontanée est une cible importante des stratégies d'élimination du VHC dans certains groupes à risque. Des cas de réinfection par le VHC ont été rapportés, en particulier chez les personnes ayant des comportements à risque d'infection, notamment les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDI) ou, plus récemment, chez des hommes séropositifs pour le VIH qui ont des rapports sexuels avec des hommes (HSH) [1]. Dans une revue systématique et une méta-analyse de 2016 [2], le risque quinquennal de réinfection par le VHC était de 15 % chez les personnes infectées par le VIH (principalement les HSH) contre 10,7 % chez les UDI ou les prisonniers. Cependant, en dehors de ces groupes spécifiques, la survenue d'une nouvelle infection par le VHC était pratiquement nulle et, dans les cas de virémie positive, il s'agissait plutôt d'une rechute tardive que d'une réinfection.

Bien que le risque de réinfection par le VHC ait déjà fait l'objet de débats à l'époque de l'interféron, la grande disponibilité des agents antiviraux à action directe (AAD) a alimenté la discussion : la guérison du VHC est maintenant possible dans des populations qui étaient auparavant classées comme « impossibles à traiter ». Cette révolution thérapeutique, ainsi que des stratégies renforcées de détection des cas, laissent présager une diminution importante de l'incidence et de la prévalence du VHC. Néanmoins, les efforts visant à la micro-élimination du VHC par l'extension du traitement antiviral à des populations fortement affectées, telles que les UDI, les prisonniers ou les HSH infectés par le VIH, pourraient être compliqués par la réinfection par le VHC.

Le VHC et le système immunitaire

Chez l'homme, le système immunitaire n'induit qu'une réponse partielle à une infection par le virus VHC. La réponse immunitaire (adaptative et innée) est dans la plupart des cas incapable d'éliminer le VHC, et la capacité à créer une immunité protectrice contre une exposition répétée au VHC fait également défaut [3]. Des études sur des modèles de chimpanzés ont suggéré que la réinfection par des virus homologues et hétérologues de l'hépatite C entraîne un meilleur contrôle de la réplication virale et des taux plus élevés de clairance virale. Il a été démontré que ce contrôle immunologique était déterminé par les réponses des lymphocytes T spécifiques du VHC, et des cas d'immunité génotypique croisée et d'immunité stérilisante ont été signalés [4]. Les études chez des UDI avec une réinfection par le VHC ont donné des résultats controversés. Néanmoins, des taux plus élevés de clairance spontanée, des niveaux plus faibles de virémie, une réponse immunitaire cellulaire élargie et la génération de réactions humorales croisées ont été signalés dans ce contexte.

Réinfection par le VHC chez les HSH

De nombreuses études sur l'infection à VHC chez les HSH ont été publiées en Europe, puis aux États-Unis, en Australie et en Asie depuis le début des années 2000 [5]. Chez les HSH, le risque précis de transmission du VHC est encore incertain, mais celle-ci survient souvent dans un contexte d'usage de drogues par voie intraveineuse ou intra-nasale lors de rapports sexuels provoquant des saignements des muqueuses (chemsex). Plusieurs études ont proposé la transmission sanguine du VHC par *fisting*, relations anales prolongées traumatiques, le plus souvent sans préservatif et dans un contexte de relations sexuelles en groupe [6].

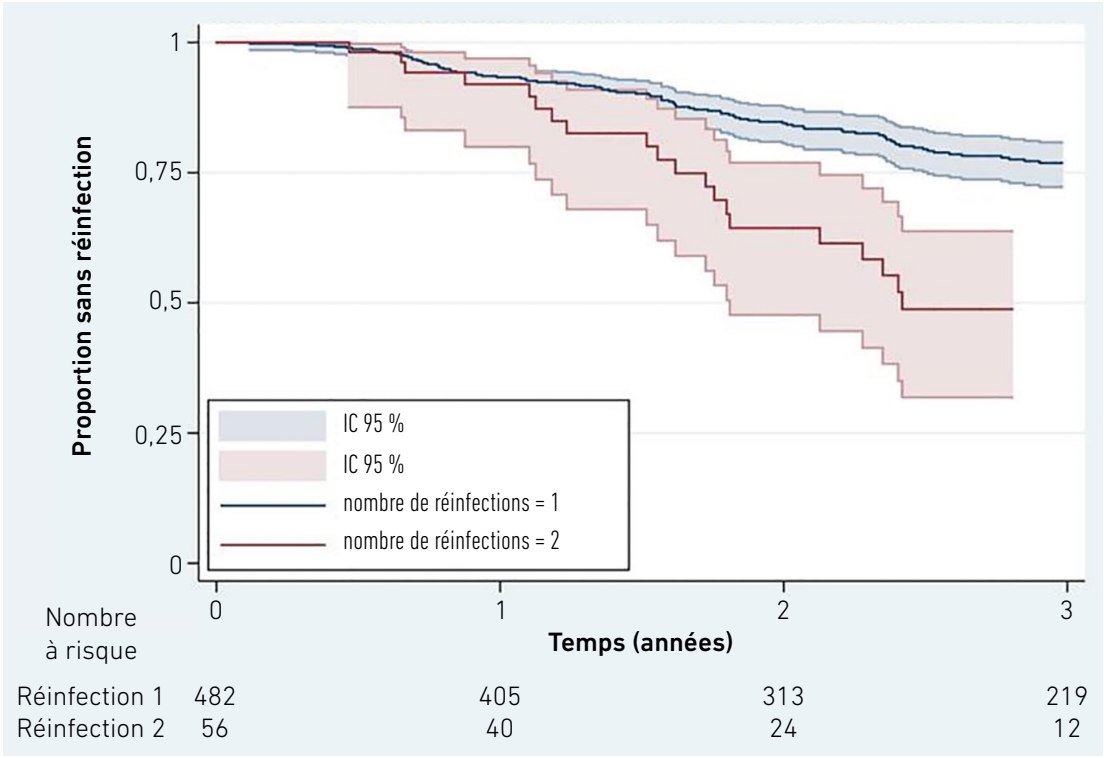
Les premières données sur la réinfection par le VHC chez les HSH proviennent d'une petite étude monocentrique menée à Amsterdam en 2011, où une incidence alarmante de 15,2 pour 100 personnes-années (PA) [IC 95 % : 8,0-26,5] a été retrouvée [7]. La description la plus importante à ce jour de la réinfection par le VHC chez les HSH a été estimée à partir d'une cohorte européenne (*European AIDS Treatment Network* – NEAT) incluant des patients en Autriche, France, Allemagne et Royaume-Uni [8] : sur 606 HSH co-infectés VIH-VHC qui avaient été traités avec succès contre le VHC par l'interféron pégylé et la ribavirine ou qui avaient spontanément éliminé le virus entre 2002 et 2014, 149 (24,6 %) avaient présenté au moins un épisode de réinfection. Le taux d'incidence était de 7,3 pour 100 PA [IC 95 % : 6,2-8,6] et la durée médiane jusqu'à la réinfection était de 2,0 ans (IQR 1,1-3,3 ans). Un sous-groupe d'hommes a été observé de façon continue après la guérison et a été réinfecté à plusieurs reprises : le taux d'incidence de deuxième réinfection était significativement plus élevé que celui de première réinfection, à 18,8/100 PA [IC 95 % : 12,9-27,5 ; rapport de risque pour la deuxième réinfection 2,51 ; IC 95 % : 1,7-3,8 ; p < 0,001]. La *figure 1* montre les estimations de Kaplan-Meier pour la 1re et la 2e réinfection. Une autre conclusion importante est que les personnes qui avaient spontanément éliminé leur première infection étaient plus susceptibles d'éliminer à nouveau leur réinfection.

Il manque encore des données complètes sur l'incidence de la réinfection par le VHC à l'ère des AAD. Le niveau élevé de guérisons obtenues par les AAD peut favoriser la poursuite de comportements à risque et donc augmenter le risque de réinfection par le VHC, comparativement à l'ère de l'interféron. D'autre part, un traitement rapide et efficace par AAD peut réduire les taux de réinfection en diminuant la prévalence des transmetteurs du VHC dans une population donnée. Les premiers résultats d'une cohorte allemande de l'hépatite C (GECCO) ont montré que les taux d'incidence de réinfection chez les HSH atteignaient 9/100 PA après un traitement par AAD [9]. Dans une analyse plus récente dans trois hôpitaux de Londres, l'introduction des AAD a entraîné une baisse de 68 % des diagnostics aigus de VHC chez les HSH, mais la proportion de réinfection par le VHC parmi les diagnostics de VHC a augmenté de 47 %. Des taux élevés de réinfection par le VHC chez les HSH de l'ère AAD ont également été relevés à New York, à Vienne et en Espagne.

L'impact réel de la réinfection sur les épidémies du VHC n'est toutefois pas encore clair, car les études locales peuvent refléter la poursuite de comportements à risque dans de petites populations. Il convient de noter que tous ces contextes décrivent des taux de réinfection par le VHC chez les HSH 3 à 10 fois plus élevés que les taux d'incidence primaire estimés dans la population des HSH séropositifs pour le VIH. Le rôle de la co-infection par le VIH a été discuté comme un facteur immunologique ou comportemental pour l'acquisition du VHC chez les HSH. Néanmoins, des études récentes au sein de populations prenant une prophylaxie pré exposition (PrEP) du VIH

indiquent des taux élevés d'infections à VHC chez les utilisateurs de PrEP, qui sont souvent atteints de virus apparentés sur le plan phylogénétique à ceux des hommes co-infectés VIH-VHC [10].

Figure 1 Estimations de Kaplan-Meier issues de la cohorte NEAT [8] pour une première réinfection (ligne bleue) et une deuxième réinfection (ligne rouge)



Réinfection par le VHC chez les UDI

Les UDI présentent le risque le plus élevé de transmission du VHC et constituent le groupe présentant le plus grand nombre de cas de réinfection VHC. À l'ère de l'interféron, les taux de réinfection étaient généralement faibles, mais les données sur la réinfection par le VHC dans cette population se limitent à de petites études et les estimations fournies sont incertaines. L'hétérogénéité des populations étudiées, ainsi que leurs faibles taux de traitement et la sélection d'individus considérés comme relativement stables pour le traitement antiviral rendent l'interprétation de ces résultats difficile. Toutefois, ces estimations peuvent changer si des consommateurs actifs sont traités : chez les jeunes participants à un programme écossais d'échange de seringues, le taux de réinfection après un traitement à l'interféron s'élevait à 21,5/100 PA [IC 95 % : 13,0-35,7]. En revanche, dans plusieurs cohortes de l'ère des AAD, les taux de réinfection chez les UDI étaient bas (0,7 /100 PA dans GECCO et 0,21 dans Madrid-CoRe), potentiellement en lien avec l'amélioration de l'accès aux programmes de prévention, tels que les traitements de substitution aux opiacés.

Avec l'augmentation de l'utilisation des AAD, y compris chez les UDI, les taux de réinfection risquent d'augmenter. Dans la plus grande cohorte populationnelle d'UDI, la *British Columbia Hepatitis Testers Cohort*, l'incidence de réinfection était de 3,1/100 PA chez les

UDI récents, mais elle est passée à 10,2 /100 PA dans la population née après 1975. Dans une analyse de la période d'observation prolongée de l'essai C-EDGE COSTAR, Dore *et al.* ont décrit 8 réinfections au sein d'un collectif de 185 personnes avec un taux élevé d'utilisation continue de drogues après un traitement par AAD, ce qui a entraîné un taux de réinfection de 4 cas/100 PA [IC 95 % : 1,7-8,0].

Impact de la réinfection par le VHC

Au sein de populations ayant un risque élevé de contracter le VHC, l'amélioration de la prise en charge thérapeutique du VHC, associée à des taux élevés de réponse virologique soutenue, exposent inévitablement ces personnes à la réinfection. Il est donc légitime de considérer le problème de la réinfection par le VHC plutôt comme un phénomène associé aux stratégies de micro-élimination qu'à un échec du traitement antiviral ou un obstacle aux objectifs d'élimination du VHC. Dans cette perspective, le retraitement des personnes réinfectées par le VHC doit faire partie intégrante des stratégies d'élimination.

Des études de modélisation chez les UDI en Australie ont démontré que les taux de réinfection par le VHC devraient augmenter à mesure que les taux de traitement augmentent, et ne diminueront que lorsque le réservoir virologique global d'une population aura été réduit. L'opportunité unique qu'offrent les AAD doit s'accompagner de mesures de réduction des risques, incluant des programmes d'échange de seringues, de traitements de substitution aux opiacés, ainsi que la mise à disposition de traitements pour les partenaires des injecteurs de drogues. De plus, des stratégies de dépistage renforcées avec PCR VHC (ou antigène du VHC) à des intervalles rapprochés (par exemple tous les 3 à 6 mois) devraient être adaptées au contexte ou à une sous-population spécifique. Des données de modélisation de la Cohorte VIH suisse suggèrent que, d'ici 2030, plus de 50 % des infections au VHC chez les HSH pourraient être des réinfections. Chez les HSH, un taux élevé de traitement a déjà été atteint dans de nombreux contextes et l'accent doit être mis sur les changements de comportement. L'amélioration de la prise en charge psychologique et des campagnes de prévention ciblées devraient aider à atteindre les objectifs d'élimination du VHC.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Young J, Rossi C, Gill J, *et al.* Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfected with HIV. *Clin Infect Dis* 2017;64:1154-62.

[2] Simmons B, Saleem J, Hill A, *et al*. 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;62:683-94.

[3] Patra T, Ray R, Ray R. Strategies to circumvent host innate immune response by hepatitis C virus. *Cells* 2019;8:274.

[4] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, *et al.* Cross-genotype immunity to hepatitis C virus. *J Virol* 2004;78:1575-81.

[5] van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, *et al*. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009;136:1609-17.

[6] Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, *et al*. Trouble with bleeding: Risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany – a case-control study. *PLoS One* 2011;6:e17781.

[7] Lambers FAE, Prins M, Thomas X, *et al.* Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* 2011;25:F21-7.

[8] 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.

[9] Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, *et al.* Reinfection with the hepatitis C virus in men who have sex with men after successful treatment with direct-acting antivirals in Germany: Current incidence rates compared with rates during the interferon era. *Clin Infect Dis* 2019 Sep 28. pii:ciz949.

[10] Ramière C, Charre C, Miailhes P, *et al.* Patterns of HCV transmission in HIV-infected and HIV-negative men having sex with men. *Clin Infect Dis* 2019 Feb 27. pii:ciz160.

Risque et dépistage du carcinome hépatocellulaire après guérison de l'hépatite chronique C

Vincent Mallet, Philippe Sogni

Introduction

L'hépatite chronique C contribue largement au risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. La progression de l'hépatite chronique C vers le CHC est étroitement associée aux comorbidités du virus de l'hépatite C (VHC), notamment les troubles liés à l'alcool, le syndrome métabolique, les co-infections, les immunodépressions et le vieillissement, la cirrhose correspondant au stade pénultième de la maladie [1]. De fait, la grande majorité des CHC associés à l'hépatite chronique C se développent au stade de cirrhose et le risque annuel, lorsque la cirrhose est constituée, est de l'ordre de 2 à 4 %. Le risque de CHC diminue après réponse virologique soutenue (RVS) aux traitements antiviraux à base d'interférons ou de combinaisons d'antiviraux actifs directement (AAD) sur le VHC, mais reste significatif chez certains patients à risque, notamment ceux avec une ou plusieurs comorbidités.

La cirrhose est un facteur pronostique indépendant des hépatites chroniques C. Sa seule présence justifie un protocole de dépistage du CHC avec une échographie du foie tous les six mois. Il faut donc évaluer la fibrose hépatique avant AAD et poursuivre le dépistage du CHC chez les patients avec une fibrose hépatique avancée (F3-F4) avant RVS. À ce jour, aucun biomarqueur indirect de cirrhose n'a fait la preuve d'une quelconque efficacité pour mesurer le risque résiduel de CHC après guérison de l'hépatite chronique C. La biopsie hépatique est la seule méthode validée pour évaluer la fibrose hépatique après AAD, mais ne peut être généralisée pour des raisons évidentes. La régression de la cirrhose est probablement le meilleur facteur pronostique après RVS aux AAD [2].

Les patients à risque de CHC avant traitement antiviral doivent poursuivre le dépistage du CHC, même si les biomarqueurs de fibrose hépatique, comme l'élastométrie impulsionnelle, se normalisent [3]. La présence d'une hépatite chronique C doit conduire à évaluer la fibrose hépatique et la présence d'une fibrose hépatique avancée justifie le dépistage du CHC avant traitement antiviral, par exemple avec une échographie du foie de bonne qualité ou avec une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). Dans un contexte de cirrhose, et uniquement dans ce contexte, la présence d'un nodule hépatique de plus de 10 mm qui prend le contraste au temps artériel (*wash-in*) et qui se lave au temps tardif (*wash-out*) d'un examen avec injection (échographie de contraste, scanner 4-temps, IRM), peut suffire pour faire le diagnostic de CHC. En dehors de ce contexte, la biopsie hépatique est l'examen de référence [4].

Progression des hépatites chroniques C après guérison par les AAD

Les traitements par AAD sans interféron ont changé le paradigme du traitement de l'hépatite chronique C. Si on s'affranchit des problèmes de coûts, quasiment tous les patients peuvent être guéris avec des traitements courts et peu d'effets secondaires. La plupart des patients avec une hépatite chronique C dépistée ont ou auront une RVS aux AAD dans un futur proche. Le problème est d'identifier, parmi ces patients, ceux qui demeurent à risque de CHC. Auparavant, il existait un biais de sélection avec les traitements à base d'interférons car seuls les patients avec un profil favorable (sans contre-indication aux interférons ni complication de la maladie hépatique) pouvaient être traités. La perte de ce biais de sélection avec les traitements AAD et donc la possibilité de traiter des patients plus graves explique les observations, dans de petites cohortes rétrospectives, de taux d'incidence et de récidive de CHC plus élevés après traitement par AAD que ceux attendus après traitements par interférons. C'est la raison pour laquelle le bénéfice des traitements par AAD, en terme de réduction du risque de CHC par rapport aux traitements antérieurs par interférons, a été initialement controversé. Les études observationnelles comportent aujourd'hui suffisamment de patients avec une RVS pour mesurer le risque de CHC à court terme après traitement par AAD [5].

Diminution du risque de nouveau CHC après AAD

La réduction du risque de CHC après RVS aux AAD est de l'ordre de 70 % dans une dizaine de cohortes regroupant plus de 30 000 patients de 5 pays différents. Le bénéfice apparaît tôt chez les patients les plus à risque, dans les 3-6 mois après RVS, mais le niveau de preuve est faible en l'absence de données prospectives à long terme [6]. Les patients avec une fibrose hépatique avancée sans RVS aux AAD restent à risque élevé de CHC. Le bénéfice de la RVS persiste après ajustement sur des facteurs démographiques et cliniques potentiellement confondants, comme la cirrhose. Dans une étude prospective de grande ampleur publiée récemment, le risque absolu de CHC est de l'ordre de 0,90 % par an chez les patients avec une RVS aux AAD [5]. Une réduction du risque est observée tant chez les patients avec que sans cirrhose. Dans deux études rétrospectives, la RVS était associée à 50 % et 78 % de réduction du risque de CHC chez les patients avec une cirrhose, et à 70 % à 80 % de réduction du risque de CHC chez les patients sans cirrhose [7]. Le bénéfice relatif de la RVS aux AAD est également évident à tous les stades de cirrhose. Dans une cohorte rétrospective, le risque résiduel de CHC était le même après RVS aux AAD ou aux interférons (avec un rapport de risque de 1,07 et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) [0,55-2,08] après ajustement sur les covariables confondantes, comme la présence d'une cirrhose ou d'une hypertension portale [8].
En revanche, on ne sait pas si le risque de CHC diminue avec le temps après RVS aux AAD. Les données actuellement disponibles sont limitées, avec un suivi moyen allant de 12 à 15 mois dans la plupart des études. Une étude publiée en 2018 a examiné le risque et les déterminants du CHC chez plus de 19 000 patients avec une RVS aux AAD et un suivi moyen de 2,5 années. L'incidence du CHC était de 1,14 % [IC 95 % 0,99-1,30] la première année, puis de 0,84 % [IC 95 % 0,72-0,99] la deuxième année sur l'ensemble de la population. Chez les patients avec une cirrhose, l'incidence du CHC était de 2,27 % [IC 95 % 1,93-2,64] la première année et de 1,73 % [IC 95 % 1,43-2,00] la deuxième année [9]. Il semble donc y avoir une tendance à la baisse du risque de CHC au fil du

temps, mais le risque absolu reste suffisamment élevé pour justifier une surveillance continue chez les patients avec une cirrhose.

Surveillance du CHC chez les patients avec une RVS aux AAD

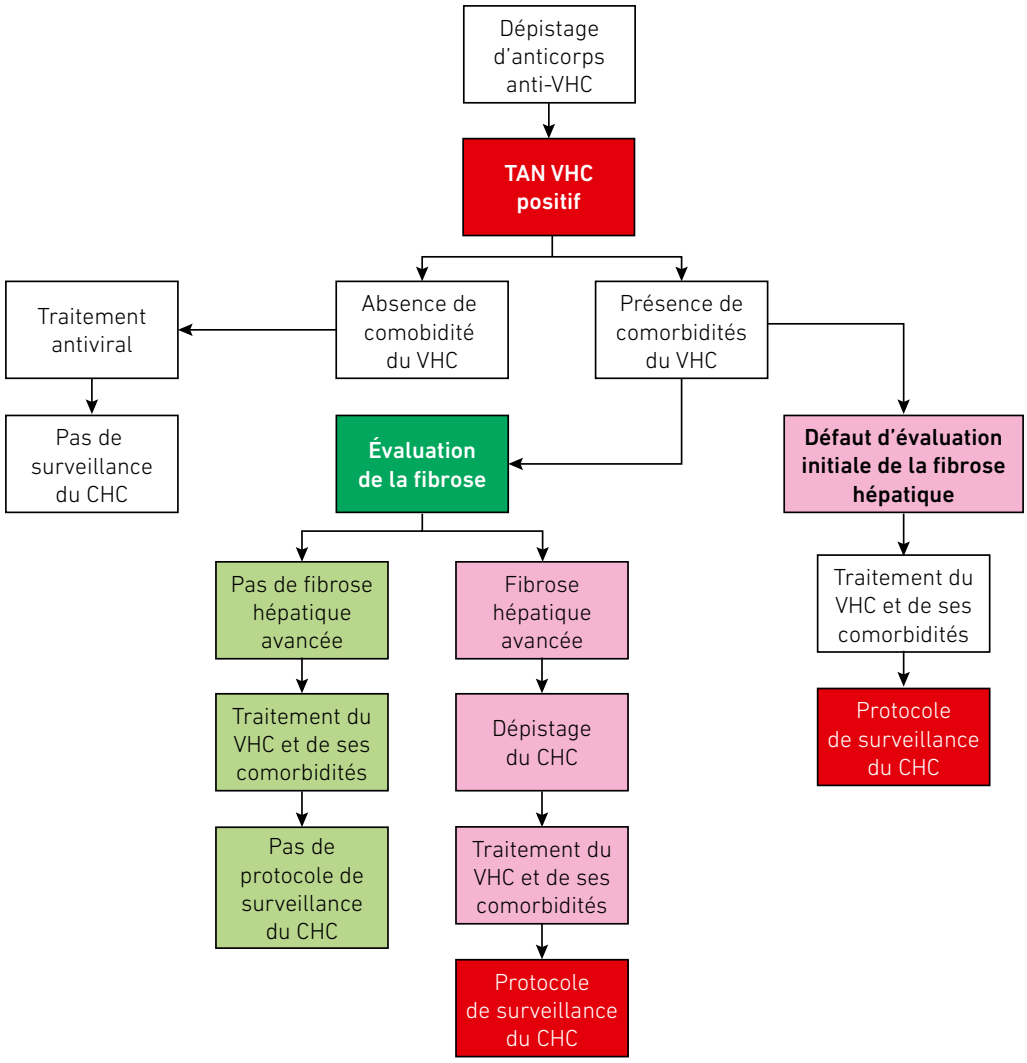
La fibrose hépatique avancée est un facteur de risque de CHC et les patients avec une RVS aux AAD ne sont pas une exception. Ce risque est associé à la sévérité de la cirrhose et peut atteindre 3,6 % à 7,8 % chez les patients avec une cirrhose avancée dans la première année après RVS aux AAD, suggérant que de petits CHC non dépistés avant AAD contribuaient largement à l'incidence précoce du CHC après RVS aux AAD. Ces données soulignent l'importance d'évaluer au mieux le foie des patients avec une hépatite chronique C et une fibrose hépatique avancée avant l'initiation des AAD (par exemple par une IRM), et de poursuivre le dépistage du CHC chez les patients à risque. Il s'agit également d'un argument fort allant à l'encontre de toute stratégie de traitement rapide sans évaluation complète, visant à « tester et traiter » les patients avec une hépatite chronique C qui auraient une maladie évoluée du foie. Le niveau de preuve d'un effet délétère de ce genre de stratégie, notamment en termes de mortalité hépatique et de mortalité globale, est élevé.
Le bénéfice individuel du dépistage du CHC est parfaitement démontré chez les patients avec une cirrhose, et les taux d'incidence du CHC rapportés après RVS aux AAD dépassent les seuils (0,8-1,5 % par an) au-delà desquels la surveillance du CHC est coût-efficacité [10]. Le dépistage du CHC et l'optimisation du parcours de soins ont prouvé leur efficacité dès le début des traitements par interférons et dans des modélisations de cohortes de patients avec une hépatite chronique C et une cirrhose compensée ou bien une fibrose avancée et une RVS aux AAD. Les futures études de cohorte prospectives conforteront certainement le bénéfice du dépistage et du soin chez ces patients à risque de complications hépatiques.

Conclusion

Sur la base de toutes ces données, il est clair qu'il faut évaluer la fibrose hépatique, rechercher des facteurs de risque de cirrhose avant AAD et dépister le CHC chez les patients à risque. En 2018, les recommandations étaient d'évaluer la fibrose hépatique de tous les patients éligibles à un traitement par AAD. L'implémentation de futurs protocoles pour « tester et traiter » rapidement les patients pour réduire le réservoir viral ne doit pas se faire au détriment de cette évaluation, cardinale pour mesurer le risque des patients, les informer et programmer leur suivi avant et après AAD. L'identification des personnes à risque en dépistant les comorbidités est sans doute également indispensable. Une proposition d'algorithme de prise en charge est présentée dans la *figure 1*. En l'absence d'évaluation de la fibrose hépatique avant traitement antiviral, il faut considérer les patients avec des comorbidités du VHC, notamment ceux avec des troubles liés à l'alcool, à risque de développer un CHC, et recommander un protocole de dépistage du CHC. En l'absence de comorbidité et de fibrose hépatique avancée, le bénéfice d'un programme de dépistage du CHC après RVS aux AAD n'est pas démontré. Il n'y a pas d'études comparant les modalités de surveillance chez les patients avec une RVS aux AAD. Aucune donnée ne permet donc de penser que des intervalles de surveillance plus courts ou plus longs que le dépistage semestriel recommandé puissent avoir une efficacité équivalente. Les patients avec une fibrose hépatique avancée avant

RVS aux AAD doivent poursuivre la surveillance du CHC avec une échographie du foie avec ou sans dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois. La sensibilité de ce biomarqueur est proche de 50 % et il n'est plus recommandé pour dépister le CHC, mais garde peut-être une valeur diagnostique si on surveille sa cinétique de croissance. Les patients avec une RVS aux AAD et des comorbidités du VHC, présentes ou passées, doivent également être suivis.

Figure 1 Proposition d'algorithme de surveillance du CHC chez les patients avec une hépatite chronique C et une RVS aux AAD



L'évaluation de la fibrose avant la mise en route du traitement par AAD permet de dépister les patients avec une fibrose hépatique avancée (F3F4) à risque de CHC. En l'absence d'évaluation de la fibrose hépatique avant traitement antiviral, il faut considérer les patients avec des comorbidités du VHC (troubles liés à l'alcool, diabète et syndrome métabolique, co-infections et immunodépressions), à risque de développer un CHC, et recommander un protocole de dépistage. En l'absence de comorbidité ou de fibrose hépatique avancée, le bénéfice d'un programme de dépistage du CHC après RVS aux AAD n'est pas démontré. Le dépistage du CHC se fait avec une échographie hépatique de bonne qualité répétée tous les 6 mois et, en présence d'un nodule hépatique, avec un examen radiologique comportant une injection de produit de contraste.
CHC : carcinome hépatocellulaire ; VHC : virus de l'hépatite C ; RVS : réponse virologique soutenue ; AAD : antiviraux à action directe ; TAN : test d'amplification nucléique.

Liens d'intérêt
Vincent Mallet a participé à des groupes d'experts et été invité à des congrès ou des workshops pour AbbVie, Gilead, MSD. Philippe Sogni a participé à des groupes d'experts et été invité à des congrès ou des workshops pour AbbVie, BMS, Genfit, Gilead, Intercept, Janssen, Mayoly-Spindler, MSD.

RÉFÉRENCES

[1] Schwarzinger M, Baillot S, Yazdanpanah Y, *et al*. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: A nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol* 2017;67:454-61.

[2] Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, *et al*. Brief communication. The relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399-403.

[3] Sultanik P, Kramer L, Soudan D, *et al*. The relationship between liver stiffness measurement and outcome in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis: A retrospective longitudinal hospital study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(5):505-13.

[4] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.

[5] Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al*. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.

[6] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: Expert review. *Gastroenterology* 2019;156:2149-57.

[7] Singal AG, Ioannou GN. For whom is hepatocellular carcinoma surveillance after sustained virologic response cost-effective? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1732-5.

[8] Li DK, Ren Y, Fierer DS, *et al*. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018;67:2244-53.

[9] Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, *et al*. Longer term risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2019;10.1002.

[10] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, *et al*. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.

Complications métaboliques et cardiovasculaires

Giada Sebastiani, Marina B. Klein

Introduction

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est une maladie systémique, donc l'impact clinique et le pronostic dépendent non seulement du risque de complications et de décès liés à une maladie du foie, mais aussi des manifestations extra-hépatiques du virus. Les complications et séquelles extra-hépatiques résultent des effets systémiques de l'infection virale persistante [1]. L'infection chronique par le VHC peut ainsi être considérée comme une maladie métabolique, compte tenu de son impact sur le métabolisme des lipides et du glucose, favorisant notamment le développement de la stéatose hépatique, la résistance à l'insuline [2] et les maladies cardiovasculaires [3]. Dans ce chapitre, nous donnons un aperçu des complications métaboliques et cardiovasculaires associées à l'infection VHC chronique, en mettant l'accent sur l'impact de la réponse virologique soutenue (RVS) (*tableau 1*). Outre ses effets bénéfiques sur les maladies du foie, une augmentation des taux de guérison du VHC pourrait ouvrir la voie à la réduction de ces complications.

Stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) est généralement diagnostiquée après avoir exclu d'autres causes de maladie du foie. Cependant, elle peut survenir chez des personnes présentant une autre maladie du foie, comme celles liées à l'abus d'alcool ou les hépatites virales [4]. La stéatose peut potentialiser l'activité nécro-inflammatoire du foie et accélérer la fibrose chez les patients porteurs d'une infection VHC chronique. Chez ces derniers, la prévalence de la stéatose hépatique varie de 40 % à 86 % (55 % en moyenne), ce qui est plus élevé que dans la population générale (20 % à 30 %) ou que chez les patients présentant une autre maladie chronique du foie (19 % à 50 %), y compris l'hépatite B chronique [1]. Les mécanismes menant à la stéatose dans l'infection VHC chronique impliquent des facteurs de l'hôte entraînant une résistance à l'insuline et des interactions entre les voies du métabolisme lipidique et la protéine core du VHC. Le VHC utilise les gouttelettes lipidiques de l'hôte pour sa réplication, ce qui entraîne une stéatose hépatique. Le VHC peut agir sur le métabolisme des lipides hépatiques en inhibant la production des protéines d'exportation nécessaires à l'assemblage et à la sécrétion des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), résultant dans l'accumulation de triglycérides dans le foie. En l'absence d'une consommation excessive d'alcool, la stéatose peut être classée en deux types, selon les génotypes du VHC : (1) la stéatose métabolique, associée aux caractéristiques du syndrome métabolique et à la résistance à l'insuline chez les patients infectés par un génotype autre que le 3 ; (2) la stéatose virale, corrélée à une hypolipidémie chez les patients infectés par le génotype 3 [1].

Tableau 1 Complications métaboliques dans l'infection chronique par le VHC : mécanismes pathogéniques supposés et impact potentiel de la réponse virologique soutenue (RVS)

Complication	Prévalence chez les patients VHC+	Prévalence chez les patients VHC-	Mécanisme	Effet de la RVS
Stéatose hépatique	40-86 %	20-30 %	Effets du VHC sur la résistance à l'insuline et effets des polymorphismes de la phospholipase-3 (génotypes autres que 3). Effets sur le métabolisme des lipides hépatiques (hypolipidémie ; génotype 3).	Augmentation de la mortalité toutes causes et du risque de carcinome hépatocellulaire après RVS.
Diabète	10,1-67,4 %	5,5-20 %	Le VHC peut augmenter la résistance à l'insuline et le diabète est lié à une aggravation de l'infection par le VHC.	Réduction de l'incidence du diabète, de l'hémoglobine glyquée et de l'utilisation d'antidiabétiques après RVS.
Maladie cardiovasculaire	3,8-8,3 %	0,9-10,8 %	Effets du VHC : résistance à l'insuline, stéatose hépatique, augmentation des marqueurs inflammatoires systémiques et dysfonctionnement endothélial.	Possible réduction des maladies cardiovasculaires et de l'athérosclérose carotidienne après RVS.

Par rapport aux autres génotypes, l'infection par le génotype 3 est associée à une prévalence et un degré plus élevé de la stéatose. Cependant, la sévérité de la stéatose chez les patients infectés par le génotype 3 est inversement proportionnelle aux taux sériques de cholestérol et de lipoprotéines de l'apolipoprotéine B [1]. Un traitement antiviral peut inverser cette hypobêtalipoprotéinémie et réduire en même temps considérablement la stéatose hépatique. Historiquement, une RVS suite au traitement par interféron n'était pas associée à une résolution de la stéatose, sauf chez les patients de génotype 3. À l'ère des nouveaux agents antiviraux directs (AAD), la stéatose d'origine virale a été suggérée comme explication de l'efficacité moindre du traitement antiviral chez les patients infectés par le génotype 3. À ce jour, peu d'informations sont disponibles sur la prévalence et l'incidence de la stéatose chez les patients avec une RVS après un traitement par AAD. Une étude transversale récente, basée sur l'élastographie impulsionelle et le paramètre d'atténuation contrôlée, a rapporté une prévalence de stéatose hépatique de 47,5 % après une RVS avec AAD, dont 6,3 % avaient encore une fibrose avancée [5]. Dans une étude rétrospective portant sur 515 patients ayant atteint une RVS après un traitement par AAD, la stéatose hépatique était associée à un risque

accru de mortalité toutes causes et à une augmentation de 7,5 fois du risque de carcinome hépatocellulaire au cours d'une période de suivi moyenne de 24 mois [6]. De même, une autre étude longitudinale a montré une progression de la fibrose chez 4 % des sujets après une RVS, associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle et à une stéatose hépatique [7]. Ces résultats impliquent que la gestion des facteurs de risque métaboliques doit se poursuivre après la guérison, si l'on veut que les patients bénéficient pleinement de l'éradication du VHC. Des études sur le long terme sont nécessaires pour évaluer d'une part l'impact de la stéatose liée au VHC sur l'efficacité des AAD et, d'autre part, l'impact de la RVS sur l'histoire naturelle de la SHNA.

Résistance à l'insuline, diabète et dyslipidémie

Plusieurs études ont montré que les patients atteints d'infection VHC chronique avaient un risque élevé de développer un diabète de type 2, avec une prévalence variant de 8,4 % à 67,4 % [1,8]. Après ajustement sur plusieurs facteurs (notamment l'âge, l'indice de masse corporelle et le statut socioéconomique), les adultes de 40 ans et plus infectés par le VHC étaient près de 4 fois plus susceptibles de présenter un diabète que ceux sans infection par le VHC [9]. Le mécanisme de résistance à l'insuline pourrait être dépendant du génotype du VHC, avec une association rapportée avec les génotypes 1 et 4 [9]. La relation entre VHC et diabète est bidirectionnelle, car le VHC peut augmenter la résistance à l'insuline et, en même temps, le diabète est lié à une aggravation de l'hépatite. Un diabète préexistant implique le risque d'une évolution plus agressive du VHC, avec une progression plus rapide vers la cirrhose et une probabilité élevée de cancer du foie. Certaines études ont démontré qu'une élimination réussie de l'infection par le VHC avec un traitement antiviral pouvait conduire à une amélioration de la résistance à l'insuline, soulignant l'avantage métabolique potentiel de la réalisation et du maintien de la clairance virale [1,10]. Dans une cohorte américaine de 5 127 patients avec un suivi moyen de 3,7 ans, l'incidence du diabète était beaucoup plus faible chez les patients ayant obtenu une RVS (6 %) que chez les patients en échec de traitement (22 %) [11]. De même, une étude sur 2 435 patients diabétiques a montré une baisse plus importante de l'hémoglobine glyquée et une diminution de l'utilisation des antidiabétiques chez les patients ayant atteint une RVS par rapport à ceux en échec thérapeutique [12]. Ces résultats ont été récemment confirmés dans une grande cohorte de patients co-infectés par le VIH [13]. Pris ensemble, ces résultats suggèrent un lien direct entre l'infection par le VHC et la résistance à l'insuline, ainsi qu'un effet bénéfique d'une RVS sur cette dernière.

Complications cardiovasculaires

Plusieurs études ont montré une association entre l'infection VHC chronique et les maladies cardiovasculaires, notamment un risque d'athérosclérose sub-clinique, de lésions myocardiques, d'artériopathie périphérique, d'événements cérébrovasculaires et cardiovasculaires, ainsi qu'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire [3]. D'un point de vue physiopathologique, l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires chez les patients infectés par le VHC pourrait provenir de la résistance à l'insuline, de la stéatose hépatique, de l'augmentation des marqueurs inflammatoires systémiques et d'un dysfonctionnement endothélial. Une infection chronique par le VHC provoque une inflammation hépatique et systémique qui peut favoriser l'athérosclérose [3]. Il a été

montré que le VHC répliquait au sein de plaques carotidiennes, confortant l'hypothèse selon laquelle ce virus joue un rôle pro-athérogène direct en induisant une inflammation artérielle, probablement *via* la cytokine interleukine 1β pro-inflammatoire. De plus, les protéines structurelles et non structurelles du VHC jouent un rôle important dans l'initiation et le maintien de l'inflammation chronique et dans la génération de stress oxydatif, qui déclenchent l'athérogenèse [1,10]. L'interprétation des résultats d'études ayant évalué le risque cardiovasculaire lié au VHC est rendue difficile par l'utilisation de définitions, catégorisations et substituts des maladies cardiovasculaires variables selon les études (par exemple, l'épaisseur intima-média de la carotide, l'athérosclérose sub-clinique, l'insuffisance cardiaque congestive), ainsi que par l'évaluation sur de longues périodes au cours desquelles les traitement antiviraux se sont considérablement améliorés, avec une meilleure efficacité et moins d'effets secondaires. Il est probable que l'infection VHC chronique et l'élimination de l'infection par le traitement entraînent une multitude de changements métaboliques systémiques susceptibles de modifier le risque de maladie cardiovasculaire de manière multidirectionnelle.

L'élimination de l'infection par le VHC améliore la résistance à l'insuline, ce qui peut contribuer à une réduction du risque de maladie cardiovasculaire. Par contre, des études ont également suggéré que l'infection VHC chronique pouvait être associée à des taux plus bas de lipides sériques, et que les patients présentant une RVS pouvaient développer une augmentation significative du taux de lipides dans le sang, contribuant ainsi à augmenter le risque de maladies cardiovasculaires.

Une étude menée auprès de 117 patients avec une RVS après traitement d'une infection VHC chronique a montré que l'éradication du VHC par les AAD diminuait la stéatose hépatique et les taux plasmatiques de cholestérol LDL chez les patients présentant des valeurs initiales élevées [14]. Une étude multicentrique italienne de 182 patients infectés par le VHC avec une fibrose avancée ou une cirrhose compensée a montré une diminution significative de l'épaisseur de la carotide 9 à12 mois après l'arrêt du traitement par AAD [15]. De plus, selon une méta-analyse incluant 53 841 patients mono-infectés, il existe une association significative entre la RVS après traitement du VHC et la réduction du risque de maladies cardiovasculaires [16].

Les résultats de ces études montrent ainsi que l'éradication du VHC par AAD a le potentiel d'améliorer l'athérosclérose carotidienne. Finalement, une étude portant sur 16 618 personnes co-infectées par le VIH et le VHC a montré que l'incidence des maladies cardiovasculaires était indépendante du statut du traitement antiviral [17], suggérant que le VIH pouvait atténuer les avantages cardiovasculaires de la guérison.

Conclusion

Des complications métaboliques et cardiovasculaires sont fréquemment observées chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Des études préliminaires suggèrent que l'élimination du VHC par les AAD améliore l'athérosclérose et certaines complications métaboliques, et pourrait ainsi prévenir les maladies cardiovasculaires. Par conséquent, en plus de ses bénéfices sur la réduction du risque de transmission et de la progression de la fibrose hépatique, un traitement précoce du VHC pourrait être un moyen d'éviter le développement de complications métaboliques et cardiovasculaires. Des études prospectives de grande envergure, comprenant une analyse multivariée et des tests de sensibilité, permettraient une compréhension plus fine de l'effet de la RVS sur ces complications.

Liens d'intérêt
Marina B. Klein a été consultante pour ViiV, Gilead, Janssen et Merck et a reçu un financement de recherche de Merck et ViiV. Giada Sebastiani a été conférencière pour Merck, Gilead, Abbvie, membre du conseil consultatif de Merck, Gilead et Novartis et a reçu un financement de recherche de Merck et Echosens. GS est soutenue par les prix Junior 1 et Junior 2 du Fonds de recherche Santé Québec (n° 27127 et n° 267806) et par un salaire de recherche du département de médecine de l'Université McGill.

Références

[1] Serfaty L. Metabolic manifestations of hepatitis C virus: Diabetes mellitus, dyslipidemia. *Clin Liver Dis* 2017;21:475-86.

[2] Busch K, Waldenstrom J, Lagging M, *et al.* Prevalence and comorbidities of chronic hepatitis C: A nationwide population-based register study in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:61-8.

[3] Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral *treatments? World J Gastroenterol* 2018;24:4617-21.

[4] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.

[5] Noureddin M, Wong MM, Todo T, *et al.* Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol* 2018;24:1269-77.

[6] Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, *et al.* Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *J Viral Hepat* 2019;26:1257-65.

[7] Balmaceda JB, Aepfelbacher J, Belliveau O, *et al.* Long-term changes in hepatic fibrosis following hepatitis C viral clearance in patients with and without HIV. *Antivir Ther* 2019 Jul 30. doi: 10.3851/IMP3327.

[8] Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, *et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-9.

[9] Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, *et al.* Insulin resistance in chronic hepatitis C: Association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.

[10] Wong RJ, Gish RG. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 2016;12:293-9.

[11] Li J, Zhang T, Gordon SC, *et al.* Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States. *J Viral Hepat* 2018;25:952-8.

[12] Hum J, Jou JH, Green PK, *et al.* Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. *Diabetes Care* 2017;40:1173-80.

[13] Peters L, Lundgren JD, Rockstroh J, *et al.* Influence of HCV coinfection and HCV treatment on risk of diabetes mellitus in HIV infected persons. *J Hepatol* 2019; 70 Suppl:e503.

[14] Kawagishi N, Suda G, Nakamura A, *et al.* Liver steatosis and dyslipidemia after HCV eradication by direct acting antiviral agents are synergistic risks of atherosclerosis. *PLoS One* 2018;13:e0209615.

[15] Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, *et al.* Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol* 2018;69:18-24.

[16] Lapumnuaypol K, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, *et al.* Impact of hepatitis C sustained viral response on cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Hosp Pract* 2019;47:105-10.

[17] Mocroft A, Lundgren J, Gerstoft J, *et al.* Clinical outcomes in persons coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: Impact of hepatitis C virus treatment. *Clin Infect Dis* 2019 Jul 2. pii:ciz601.

Décompensation cirrhotique et transplantation hépatique

Coordination : Koffi Alain Attia

Décompensation cirrhotique et transplantation hépatique

Koffi Alain Attia

Introduction

La fibrose hépatique est la conséquence de toutes les maladies inflammatoires chroniques du foie, quelle qu'en soit la cause. Cette fibrose est caractérisée par l'accumulation de constituants normaux de la matrice extracellulaire dans le foie et résulte d'un déséquilibre entre leur synthèse (fibrinogénèse) et leur dégradation (fibrinolyse). La cirrhose représente le stade évolué de la fibrose et s'accompagne d'une perte progressive des fonctions hépatiques et de l'apparition d'une hypertension portale (HTP).

Les principales étiologies de la cirrhose sont : l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC), la consommation excessive prolongée d'alcool et le syndrome métabolique avec stéato-hépatite non alcoolique. L'histoire naturelle de la cirrhose se caractérise par une évolution silencieuse et asymptomatique jusqu'à ce que l'augmentation de la pression portale et la détérioration de la fonction hépatique soient responsables de l'apparition de signes cliniques. Au cours de cette phase asymptomatique de la maladie, habituellement appelée cirrhose compensée, les patients peuvent avoir une bonne qualité de vie et la maladie peut progresser sans être détectée pendant plusieurs années. La décompensation est marquée par l'apparition de signes cliniques manifestes, dont les plus fréquents sont l'ascite et ses complications, l'hémorragie digestive, l'encéphalopathie hépatique, l'ictère et une infection (en particulier une infection du liquide d'ascite, une pneumopathie, une infection urinaire, une septicémie). Après la première apparition de l'un ou l'autre de ces symptômes, la maladie progresse habituellement plus rapidement vers le décès. Cette phase de la maladie a été désignée « cirrhose décompensée ».

La cirrhose compensée

La cirrhose se définie comme une atteinte diffuse du foie qui se caractérise par une fibrose mutilante nodulaire détruisant l'architecture lobulaire normale du foie et délimitant des nodules hépatocytaires de structure anormale appelés nodules de régénération.

Le diagnostic de cirrhose est classiquement anatomo-pathologique et repose en particulier sur l'examen histologique d'un fragment du foie après réalisation d'une ponction biopsie hépatique (PBH). Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose permettent d'affirmer l'existence d'une cirrhose et ont supplanté l'examen histologique, qui garde cependant une place pour le bilan étiologique et la recherche de comorbidités hépatiques. Les marqueurs non invasifs de fibrose sont biologiques (biomarqueurs de fibrose) ou physiques (élastométrie hépatique).

Au stade de cirrhose compensée ou cirrhose non compliquée, les fonctions hépatiques sont conservées et les patients sont généralement asymptomatiques. Il existe une nouvelle entité appelée maladie hépatique chronique avancée compensée (*compensated advanced chronic liver disease*, cACLD) qui prend en compte les patients asymptomatiques ayant une fibrose sévère (F3) ou une cirrhose (F4), le pronostic étant similaire entre ces deux stades compensés [1,2]. La mesure de l'élasticité hépatique par le Fibroscan® a une place importante pour identifier la cACLD [1] : deux mesures de l'élasticité hépatique < 10 kPa permettent d'exclure la présence d'une cACLD alors que deux mesures > 15 kPa confirment la cACLD. Entre ces deux valeurs, le diagnostic est suspecté et doit être confirmé par d'autres examens.

La cirrhose décompensée

La cirrhose décompensée ou cirrhose compliquée se caractérise par l'apparition de signes traduisant une détérioration des fonctions hépatiques et une HTP symptomatique.

Le syndrome œdémato-ascitique

C'est la première complication fréquemment révélatrice de la cirrhose. La moitié des malades atteints de cirrhose compensée développe une ascite ou un syndrome œdémato-ascitique dans les 10 premières années d'évolution, et le taux annuel de décompensation de la cirrhose varie de 5 à 10 % [2,3]. La survie en cas de première poussée d'ascite se réduit à 50-85 % et 30-56 % respectivement 1 et 5 ans après son apparition [4]. La matité déclive des flancs caractéristique de l'ascite n'apparaît que pour un épanchement péritonéal d'au moins 1,5 litre, mais l'échographie permet de détecter sa présence dès 100 ml [3]. En fonction de son abondance, l'ascite est classée en trois grades [2,5] : l'ascite de grade 1 correspond à une ascite de faible abondance, discrète, seulement détectable par l'échographie et qui ne nécessite pas de traitement. L'ascite de grade 2 correspond à une ascite modérée caractérisée par une matité déclive des flancs avec une sonorité péri-ombilicale ; son traitement repose sur un régime hyposodé associé à des diurétiques, notamment des antiminéralocorticoïdes seuls (spironolactone) ou associés à un diurétique de l'anse (furosémide ou torasémide). Pendant le traitement diurétique, une perte de poids maximale de 0,5 kg/jour est recommandée chez les patients sans œdème et de 1 kg/jour chez les patients avec œdème. En cas de contre-indication à l'utilisation de diurétiques (encéphalopathie hépatique, déshydratation, instabilité hémodynamique, hyponatrémie sévère, dyskaliémie, insuffisance rénale), on aura recours aux ponctions d'ascite (ou paracentèses) évacuatrices. L'ascite de grade 3 correspond à une ascite abondante se traduisant par un abdomen tendu avec une matité diffuse ; son traitement repose sur des ponctions d'ascite de grand volume associées à un régime hyposodé et à des diurétiques quand ceux-ci ne sont pas contre-indiqués.

Le risque de dysfonction circulatoire lié aux paracentèses de grand volume est prévenu par l'expansion volémique avec une perfusion de macromolécules : tous les solutés de macromolécules sont efficaces pour des ponctions de moins de 5 litres, mais l'albumine humaine est seule efficace, et donc recommandée, au-delà de 5 litres (7 à 8 g d'albumine à 20 % par litre d'ascite évacué) [2,5].

Le bilan initial lors de la première poussée d'ascite comprend une analyse cytochimique et bactériologique de l'ascite (ponction d'ascite ou paracentèse exploratrice), un bilan hépatique (taux de prothrombine (TP) ou *international normalized ratio* (INR), albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée), un bilan rénal (azotémie, créatininémie, ionogramme sanguin et urinaire, étude du sédiment urinaire, recherche d'une infection urinaire, d'une protéinurie, échographie pour mesurer la taille des reins et rechercher l'existence d'un obstacle éventuel sur les voies urinaires), un bilan cardiaque (ECG, radiographie thoracique et parfois écho-doppler cardiaque).
Le bilan initial a aussi pour objectifs :
- d'affirmer la cirrhose quand celle-ci n'était pas connue (recherche d'une dysmorphie hépatique échographique, marqueurs indirects de fibrose hépatique, PBH par voie transjugulaire si nécessaire) et rechercher son étiologie ;
- de rechercher un facteur déclenchant (apports sodés excessifs, médicaments favorisant la rétention sodée, augmentant la vasodilatation périphérique ou compromettant la fonction rénale, poussée évolutive de la maladie causale, hémorragie digestive, infection, carcinome hépatocellulaire notamment) ;
- de rechercher et évaluer la gravité d'autres complications de la cirrhose (ictère, encéphalopathie hépatique, infection, hypertension portale, hémorragie digestive, insuffisance rénale, carcinome hépatocellulaire notamment).

L'ascite est dite compliquée lorsqu'elle est à l'origine de complications mécaniques (hernie ombilicale avec ou sans rupture de l'ombilic, hernie inguino-scrotale, hernie de la ligne blanche), de complications hémodynamiques (ascite réfractaire, syndrome hépatorénal), ou lorsqu'elle s'infecte (infection spontanée du liquide d'ascite).

L'ascite réfractaire

Une ascite est dite réfractaire lorsqu'elle ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical : résistance aux diurétiques prescrits à dose maximale (ascite résistant au traitement diurétique) ou présence de contre-indications ou de complications sévères des diurétiques empêchant leur utilisation optimale (ascite intraitable par les diurétiques). En présence d'une ascite réfractaire il faut discuter de l'indication d'une transplantation hépatique. Dans l'attente de la transplantation hépatique ou lorsque celle-ci n'est pas envisageable, il faut mettre en place une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) ou traiter par ponctions évacuatrices itératives associées à la perfusion d'albumine humaine à 20 % [2].

Le syndrome hépatorénal

La survenue d'une insuffisance rénale au cours de la cirrhose est fréquente et comprend classiquement l'insuffisance rénale chronique (IRC) et aiguë (IRA) ; le terme AKI, pour *acute kidney injury*, désigne désormais l'IRA dans la littérature anglo-saxonne. L'IRC est définie par une créatininémie > 15 mg/l et surtout par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m^2 ou la présence de marqueurs d'atteinte parenchymateuse (albuminurie, anomalies du sédiment urinaire, anomalies de l'histologie et/ou de l'échographie rénale) pendant plus de 3 mois ; elle est le plus souvent secondaire à des comorbidités (diabète, hypertension artérielle) et/ou à des causes plus spécifiques (néphropathie à IgA, glomérulopathie liée aux hépatites virales B ou C) [2].

Évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique : score Child-Pugh et score MELD

Le **score de Child-Pugh** est basé sur cinq paramètres : l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, la bilirubine totale, l'albumine et le taux de prothrombine (TP) ou l'INR. Le score de Child-Pugh *(tableau 1)* est un score pronostique largement validé pour prédire la survie à un et deux ans, qui est respectivement de 100 et 85 % chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh A, de 80 et 60 % chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh B et de 45 et 35 % chez les patients atteints d'une cirrhose Child-Pugh C [6,7].

Tableau 1 Calcul du score de Child-Pugh

Points attribués	1	2	3
Ascite	Absente	Légère à modérée ou facile à traiter	Importante ou difficile à traiter
Encéphalopathie hépatique	Absente	Grade I-II	Grade III-IV
Bilirubine (mg/l) Bilirubine (µmol/l)	< 20 < 35	20-30 35-50	> 30 > 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
TP (INR)	> 50 % (< 1,7)	40 %-50 % (1,7-2,3)	< 40 % (> 2,3)

TP : taux de prothrombine ; INR : international normalized ratio.

Child-Pugh A (5 ou 6 points) : fonction hépatique préservée.
Child-Pugh B (7 à 9 points) : insuffisance hépatocellulaire modérée.
Child-Pugh C (10 à 15 points) : insuffisance hépatocellulaire sévère qui doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.

Le **score MELD** (*model for end-stage liver disease*) est calculé par une transformation logarithmique à partir de trois paramètres : la bilirubine totale, la créatinine et l'INR, selon la formule suivante : MELD = 3,8 × log(bilirubine totale en mg/dl) + 11,2 × log(INR) + 9,6 × log(créatinine en mg/dl) + 6,4. Des calculateurs en ligne (par exemple www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.htlm) permettent de le calculer facilement. Utile dans de nombreuses situations cliniques en hépatologie, c'est surtout en transplantation hépatique que le score MELD s'est imposé. Il permet dans un premier temps d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une transplantation (MELD > 15), qui doivent être adressés à un centre de transplantation pour évaluation afin de déterminer l'ordre de priorité d'attribution des organes sur liste d'attente, avec des ajustements pour les situations particulières (par exemple : petit carcinome hépatocellulaire sur cirrhose).

Classiquement, l'IRA peut être de trois types : 1) pré-rénale ou fonctionnelle, liée à une hypoperfusion sans lésion glomérulaire ou tubulaire, 2) intrinsèque ou organique, liée à une nécrose tubulaire aigue ischémique ou toxique, une glomérulonéphrite ou une néphrite interstitielle, et 3) post-rénale par obstacle sur les voies urinaires.
Le syndrome hépatorénal (SHR) est une insuffisance rénale fonctionnelle qui complique la cirrhose décompensée et qui n'est pas corrigée par le remplissage vasculaire (*tableau 2*). Il existe deux formes de SHR : une forme aiguë très rapidement évolutive dont le pronostic est très sévère, et une forme chronique d'installation progressive, en particulier dans un contexte d'ascite réfractaire, de meilleur pronostic que la forme aiguë. La forme aiguë du SHR peut être associée ou non à d'autres défaillances d'organes (foie, cerveau, coagulation, poumon, circulation) sur fond d'hépatopathie chronique décompensée avec une mortalité élevée [2,8].

Tableau 2 Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal associé à l'insuffisance rénale aiguë

Présence d'une cirrhose avec ascite
Diagnostic d'une IRA selon les critères du Club international de l'ascite [1]
Absence de choc
Absence de réponse au remplissage deux jours de suite par albumine (1 g/kg) et après arrêt des diurétiques
Absence d'utilisation récente de produits néphrotoxiques (AINS, aminosides, agent de contraste iodé, etc.)
Absence de néphropathie organique définie par : – protéinurie des 24 h < 500 mg – hématurie < 50 globules rouges/champ
Absence d'une IRA post-rénale : pas d'obstacle sur les voies urinaires à l'échographie

Le syndrome hépatorénal associé à l'IRA est connu sous l'acronyme HRS-AKI pour « hepatorenal syndrome-acute kidney injury ».
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IRA : insuffisance rénale aiguë.

Dans le cadre du traitement, les mesures générales consistent en l'éviction des médicaments susceptibles d'aggraver l'hypovolémie ou la fonction rénale, l'expansion volumique par des cristalloïdes, de l'albumine et une transfusion de globules rouges selon les besoins, la recherche d'une infection bactérienne débutante et son traitement sans délai. Le traitement spécifique de première ligne repose sur l'administration intraveineuse d'un vasoconstricteur (la terlipressine) associée à la perfusion d'albumine humaine à 20 %. Le TIPS a peu de place chez ces patients qui ont généralement une fonction hépatique altérée avec un score de Child > C12. La transplantation hépatique est indiquée et peut dans certains cas être associée à une greffe rénale en cas d'insuffisance rénale terminale.
Le traitement préventif du SHR repose sur la prévention d'une dysfonction circulatoire post-paracentèse de grand volume par la perfusion d'albumine (7 à 8 g d'albumine par litre d'ascite évacué) et en cas d'infection spontanée du liquide d'ascite par la perfusion d'albumine (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3) conjointement à l'antibiothérapie.

L'infection spontanée du liquide d'ascite

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) ou péritonite bactérienne spontanée a été définie comme une infection bactérienne du liquide ascitique sans aucune source d'infection intra-abdominale pouvant être traitée par chirurgie. C'est la plus fréquente des infections chez le cirrhotique, avant l'infection urinaire et l'infection pulmonaire. Elle survient chez 10 % des cirrhotiques hospitalisés pour ascite [2]. Elle peut se manifester par une fièvre ou une hypothermie, des douleurs abdominales, une diarrhée, des vomissements, une encéphalopathie hépatique, une hyperleucocytose, une altération de la fonction rénale, un état de choc. Le plus souvent elle est asymptomatique, notamment au stade initial, d'où la nécessité de faire une ponction exploratrice systématique à chaque poussée d'ascite. Lorsque l'ISLA a été décrite pour la première fois, sa mortalité dépassait 90 %, mais elle a été réduite à environ 20 % grâce à un diagnostic et à un traitement précoces [2].
Le diagnostic est posé devant un nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite supérieur à 250/mm^3. Au cours des ISLA communautaires, l'infection résulte le plus souvent d'une translocation bactérienne des bactéries intestinales dans l'ascite et les

germes les plus fréquemment isolés sont des bacilles gram négatif, en particulier *Escherichia coli*. Le traitement de l'ISLA communautaire doit débuter par une antibiothérapie probabiliste ou empirique à large spectre (par exemple une céphalosporine de 3e génération) pour être ensuite adapté aux résultats de l'antibiogramme en cas de non réponse (diminution de moins de 25 % des polynucléaires neutrophiles dans l'ascite après 48 heures de traitement). La prise en charge est la même si les cultures sont positives avec un examen cytologique du liquide d'ascite normal. La durée du traitement doit être d'au moins 5-7 jours. L'antibiothérapie sera associée à une perfusion d'albumine humaine à 20 % à la dose de 1,5 g/kg le premier jour et 1 g/kg le troisième jour. La prévention de l'ISLA repose sur une antibioprophylaxie à base de fluoroquinolones ou de céphalosporines de 3e génération, en présence de facteurs de risque d'ISLA : concentration en protides dans l'ascite inférieure à 15 g/L, hémorragie digestive, insuffisance hépatocellulaire sévère (Child-Pugh C) avec bilirubine > 30 mg/l, insuffisance rénale ou hyponatrémie. L'antibioprophylaxie est recommandée également chez les patients qui se rétablissent d'un épisode d'ISLA avec ascite persistante et l'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée chez eux [2].

L'hémorragie digestive

L'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques demeure l'une des complications les plus graves engageant le pronostic vital immédiat des patients et constitue la deuxième cause de décompensation la plus fréquente après l'ascite [2]. Le risque d'avoir des varices œsophagiennes ou gastriques est de 42 % en cas de cirrhose Child-Pugh A et de 72 % en cas de cirrhose Child-Pugh B ou C.

Le taux de progression des petites varices (à faible risque hémorragique) vers les grandes varices (à haut risque hémorragique) atteint 22 % à un an et 51 % à trois ans chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh B/C, comparativement à 2 % et 16 %, respectivement, chez les patients atteints de cirrhose Child-Pugh A avec contrôle du facteur étiologique [2]. L'endoscopie digestive haute doit systématiquement faire partie du bilan initial des patients cirrhotiques. Cependant, la combinaison de deux paramètres pourrait permettre de cibler surtout les patients les plus à risque d'avoir une HTP cliniquement significative : les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique < 20 kPa au Fibroscan® et un taux de plaquettes > 150 000 /mm^3 ont un très faible risque d'avoir des varices oeso-gastriques cliniquement significatives qui requièrent une prophylaxie et pourraient ne pas faire l'objet d'une endoscopie digestive haute [1].

L'hémorragie digestive peut être révélée par une hématémèse et/ou un méléna, parfois une rectorragie ou un état de choc hypovolémique et une anémie avec ou sans saignement extériorisé. La prise en charge de l'hémorragie digestive par HTP comprend deux volets :

- les mesures non spécifiques : la transfusion de culots globulaires (les objectifs transfusionnels ne doivent pas dépasser un taux d'hémoglobine de 8 g/dL ou de 10 g/dl en présence de comorbidités cardiovasculaires) et l'antibiothérapie prophylactique dès l'admission (ceftriaxone ou fluoroquinolones) ;
- les mesures spécifiques : le traitement vasoactif (somatostatine, terlipressine ou octréotide débuté le plus tôt possible et poursuivi pendant 5 jours) et l'endoscopie digestive haute (après stabilisation hémodynamique) avec ligature élastique (varices œsophagiennes) ou injection de colle biologique (varices gastriques) [1,2].

La réalisation d'un TIPS « préemptif » dans les 72 heures doit être envisagée chez les patients pris en charge pour une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou œsogastriques à haut risque de récidive (patients Child-Pugh C < 14 et Child-Pugh B avec un saignement actif à l'endoscopie avant le geste d'hémostase alors même que le patient est sous traitement vasoactif). Un TIPS de sauvetage est indiqué en cas d'hémorragie réfractaire (échec d'un traitement hémostatique initial) [1,2].
En présence de varices cliniquement significatives chez un cirrhotique qui n'a jamais saigné, la prévention primaire de l'hémorragie digestive par HTP repose sur les bêtabloquants non cardiosélectifs (propranolol, nadolol, carvedilol) ou la ligature endoscopique en cas d'intolérance ou de contre-indications aux bêtabloquants. La prévention secondaire de l'hémorragie digestive par HTP repose sur les bêtabloquants non cardiosélectifs associés à la ligature endoscopique ou l'encollage biologique selon le type de varices (prévention de la récidive hémorragique).

L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est l'ensemble des troubles neuropsychiatriques associés à une atteinte du foie et/ou à un shunt porto-systémique. On distingue trois types d'EH : le type A est secondaire à une insuffisance hépatocellulaire aiguë, le type B est secondaire à la présence de shunts porto-systémiques sans maladie hépatique associée et le type C est secondaire à une cirrhose [9]. Chez le patient cirrhotique, l'EH est un élément de gravité fréquemment associé à l'ascite et à l'hémorragie digestive. L'EH peut se présenter sous forme clinique (signes cliniques patents) ou minime, infraclinique, latente (absence de signe clinique évident). L'EH clinique évolue en quatre stades ou grades de gravité croissante selon la classification de West Haven [8]. Le stade 1 est caractérisé par un astérixis (chute brutale et de brève durée du tonus des muscles extenseurs de la main, *flapping tremor* en anglais) mineur, avec des troubles de l'attention et de l'humeur. Le stade 2 est caractérisé par un astérixis évident, une léthargie et une désorientation temporo-spatiale modérée. Le stade 3 est caractérisé par une somnolence avec un syndrome pyramidal et extrapyramidal. Le stade 4 est caractérisé par un coma. Il faut préciser s'il s'agit d'une EH épisodique, récidivante ou persistante. Le bilan paraclinique (en particulier l'ammoniémie, l'électroencéphalogramme, la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique cranio-encéphalique) est demandé, surtout dans le cadre du diagnostic différentiel [9]. L'EH minime se caractérise classiquement par un examen neurologique normal et l'existence d'anomalies détectées uniquement aux tests neuropsychologiques et neurophysiologiques, parmi lesquels le test d'énumération des animaux ; c'est un test simple, récemment proposé et validé, réalisable au lit du malade, consistant à demander au patient de nommer le plus grand nombre d'animaux en une minute. Les experts suggèrent de placer une limite à 20 noms d'animaux en 1 min. En dessous, l'existence d'une EH minime est probable [9].
L'encéphalopathie hépatique doit faire rechercher des facteurs déclenchants ou favorisants : une hémorragie digestive, une hyponatrémie, toute infection, en particulier l'infection du liquide d'ascite, la prise de médicaments sédatifs (exemple : diazépam), de diurétiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons de façon prolongé, une hépatite de rencontre (virale, alcoolique, bactérienne ou médicamenteuse), une insuffisance rénale, un cancer hépatocellulaire greffé sur la cirrhose, un écart de régime, trop riche en protides, une anastomose porto-cave chirurgicale ou un TIPS. En plus de la prise en charge des facteurs favorisants identifiés, le traitement et la prévention de l'EH reposent surtout sur l'administration d'un disaccharide non absorbable (lactulose, lactitol *per os* ou en

lavement) et/ou d'un antibiotique peu diffusible (rifaximine). Chez les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire marquée (score de Child-Pugh C, score MELD > 15) avec une EH chronique, l'indication d'une transplantation hépatique peut être posée.

Conclusion

La survenue d'une décompensation marque un tournant évolutif péjoratif dans l'histoire naturelle de la cirrhose. La prise en charge dépend du type de complication évolutive ; elle ne doit pas négliger le contrôle des facteurs favorisants et le traitement de la cause de la cirrhose. Cette prise en charge comprend également l'identification des patients chez qui une indication de transplantation hépatique peut être envisagée.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–52.

[2] European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.

[3] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, *et al.* Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.

[4] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, *et al*. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-94.

[5] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, *et al.* Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-81.

[6] Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987;7:660-4.

[7] Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:269-76.

[8] Moreau R, Jalan R, Gines P, *et al*. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37.

[9] AFEF. Recommandations formalisées d'experts. Diagnostic et prise en charge de l'encéphalopathie hépatique sur cirrhose. Octobre 2019. 69 p. [Internet] https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECO_AFEF_2019_DEF.pdf

Vers l'élimination des hépatites B et C

Coordination : Karine Lacombe, Gilles Wandeler

Vers l'élimination de l'hépatite B

Maud Lemoine, Shevanthi Nayagam

Bien qu'étant la 7e cause de mortalité dans le monde, les hépatites virales ont toujours très peu retenu l'attention des politiques de santé et restent encore en dehors du mandat de la plupart des grandes agences de financement. Néanmoins, la révolution thérapeutique associée aux nouveaux traitements antiviraux de l'hépatite C a vu naître un profond changement en matière de lutte contre les hépatites virales. En 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a pour la première fois adopté des objectifs pour l'élimination des hépatites virales, définis par une réduction de 65 % de la mortalité liée à ces dernières et une réduction de 90 % de leurs incidences d'ici 2030. À l'échelle planétaire, 250 millions de personnes sont infectées par le VHB et, chaque année, environ 800 000 personnes décèdent de maladie terminale du foie liée au VHB. Sans amélioration majeure des programmes de vaccination, de dépistage et de traitement de l'hépatite B, ces objectifs seront difficiles à atteindre, notamment dans les régions les plus endémiques d'Afrique et d'Asie où les ressources sont souvent sévèrement limitées.

Vaccination contre le VHB

L'infection par le VHB survient essentiellement dans l'enfance, soit à la naissance par transmission de la mère à l'enfant (TME) dite *transmission verticale*, soit plus tard dans l'enfance en raison de la promiscuité entre enfants, par *transmission horizontale.* Afin de prévenir la transmission précoce du VHB dans l'enfance, l'OMS recommande depuis 1992 l'administration de 3 doses de vaccin anti-VHB avant l'âge de 6 mois, administrées à 4 semaines d'intervalle (aux âges de 6, 10 et 14 semaines). Le soutien financier et logistique apporté par l'Alliance du vaccin (Gavi, *Global Vaccine Alliance*) depuis 2001 pour les pays à faibles revenus a permis l'implémentation du vaccin contre le VHB dans la plupart des programmes élargis de vaccination (PEV). En 2017, la vaccination des nourrissons contre le VHB était adoptée par 187 pays et la couverture mondiale à 3 doses était estimée à 84 %. Malheureusement 31 pays, dont la plupart très endémiques pour le VHB, avaient encore une couverture vaccinale inférieure à 80 % [1].

De nombreuses études ont montré l'efficacité des programmes de vaccination contre le VHB, non seulement sur la réduction de la prévalence de l'antigène HBs (AgHBs) [2] mais aussi sur la réduction de l'incidence de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (CHC) [3]. On estime que depuis leur implémentation, les programmes de vaccination ont permis à ce jour d'éviter 210 millions de nouvelles infections à l'échelle planétaire [4]. Le coût-efficacité des programmes universels de vaccination contre le VHB a été montré dans de nombreux pays, y compris ceux de faible endémicité [5].

Cependant, comme beaucoup de vaccins, le vaccin contre l'hépatite B n'échappe pas à des remises en cause sur sa sécurité, qui ont inévitablement un impact épidémiologique. En France, un lien a été évoqué entre sclérose en plaques et vaccin contre l'hépatite B ; ce lien n'a pas été confirmé [6], mais le débat sécuritaire a eu un impact négatif sur la couverture vaccinale du VHB. De même, au Vietnam, une association entre

mortalité infantile et vaccin pentavalent incluant l'hépatite B a entraîné une suspension provisoire de la vaccination anti-VHB en 2013, avec un impact immédiat sur la couverture vaccinale et un impact à long terme sur la mortalité, avec plus de 17 000 décès attribués à cette mesure [7].

Prévention de la transmission mère-enfant (TME) du VHB : un défi majeur à relever

Une composante clé pour l'élimination du VHB

La vaccination des nourrissons contre le VHB ne suffira pas, à elle seule, à éliminer les nouveaux cas d'infection par le VHB d'ici 2030, car elle ne permet pas d'interrompre la transmission verticale, survenant chez les enfants nés de mères fortement virémiques. La prévention de la TME du VHB devrait être une priorité de santé, même dans les pays africains où elle reste largement négligée, car estimée moins fréquente (10 % des cas de transmissions) qu'en Asie (40 % des cas de transmissions). En effet, la TME est associée à un risque très élevé (90 %) d'hépatite chronique, et les modèles mathématiques suggèrent une contribution relative plus importante de la TME par rapport à la transmission horizontale du VHB dans le monde [4]. De plus, en Afrique, environ 350 000 nouveau-nés sont infectés par le VHB chaque année à la naissance, ce qui représente 2 fois plus d'infections néonatales que par le VIH dans la région [8]. Enfin, les sujets infectés par TME ont un risque beaucoup plus élevé de fibrose et de CHC que ceux qui ont contracté le virus par voie horizontale [9].

Interventions pour la prévention de TME du VHB

Trois interventions sont actuellement disponibles pour contrôler le risque de TME du VHB : 1) la vaccination à la naissance pendant les 24 premières heures de vie, dite *birth dose vaccine* par les anglophones (immunisation active) ; 2) l'administration d'immunoglobulines anti-VHB (immunisation passive) ; et 3) la prophylaxie antivirale des femmes enceintes ayant une charge virale élevée (≥ $2\ 10^5$ UI/ml) [10]. Cependant, à l'échelle mondiale, la couverture de ces interventions est bien inférieure à 90 %, niveau recommandé pour atteindre les objectifs d'élimination de l'OMS. Les données de l'observatoire Polaris rapportent qu'en 2016, seuls 46 % des nourrissons ont reçu le vaccin à la naissance, 13 % des nourrissons nés de mères positives pour l'AgHBs ont reçu des immunoglobulines, le vaccin à la naissance et au moins deux autres doses de vaccin et moins de 1 % des mères ayant une charge virale élevée ont reçu un traitement antiviral [11]. Ces chiffres varient fortement selon les régions et les pays : à titre d'exemple, la Chine a fait des progrès remarquables en termes de prévention de la TME du VHB, ce qui a permis une baisse significative de la prévalence de l'AgHBs chez les enfants de moins de 5 ans, estimée à 9,7 % en 1992 contre 0,3 % en 2014 [2]. En Afrique, la couverture vaccinale à la naissance reste très insuffisante, estimée à 10 %, et seuls 12 pays ont intégré la vaccination à la naissance dans leur programmes nationaux de vaccination. De plus, dans la plupart des pays africains, les femmes enceintes ne sont pas systématiquement dépistées pour le VHB malgré l'existence de tests rapides, efficaces et peu chers pour la détection de l'AgHBs.

La vaccination universelle à la naissance, indépendamment du statut sérologique maternel, est recommandée par l'OMS depuis 2009 et doit être administrée dans les

24 premières heures de vie, car moins efficace au-delà. La vaccination à la naissance s'est révélée très efficace pour réduire la TME du VHB, en particulier chez les mères positives pour l'antigène HBe de l'hépatite B (AgHBe), un marqueur de réplication virale [8]. L'administration combinée d'immunoglobulines et du vaccin anti-VHB à la naissance réduit encore plus le risque de TME du VHB, en particulier chez les nourrissons nés de mères positives pour l'AgHBe. Alors que dans les pays à ressources élevées, les immunoglobulines anti-VHB sont systématiquement administrées à tous les enfants nés de mères infectées par le VHB, dans les pays à ressources limitées, leur coût très élevé (environ 100 euros par dose) et les problèmes de sécurité (produit dérivé du sang) ainsi que logistiques (nécessité de respecter la chaine du froid) ne permettent pas de recommander l'utilisation des immunoglobulines [12].
L'administration du vaccin et des immunoglobulines à la naissance n'interrompt pas complètement la TME du VHB, et cet échec est corrélé aux niveaux de charge virale maternelle du VHB. Ainsi, l'adjonction d'un traitement antiviral pendant la grossesse permet de contrôler la TME chez les mères présentant le risque de transmission le plus élevé, défini par des charges virales supérieures à 200 000 UI/ml [10]. Malheureusement, l'efficacité et le coût d'une telle stratégie n'ont jamais été analysés en Afrique et elle n'est pour le moment pas recommandée par l'OMS. La majorité des données sur les taux de TME proviennent d'études menées en Asie ou dans les pays occidentaux, avec très peu de données de bonne qualité provenant d'Afrique [8]. De plus, l'extrapolation des données asiatiques au contexte africain est difficile puisque les caractéristiques virologiques (génotype), environnementales et culturelles sont très différentes entre l'Afrique et l'Asie.

Améliorer la vaccination à la naissance

La vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance pose des problèmes non seulement financiers mais aussi logistiques et culturels, en particulier en Afrique subsaharienne où de nombreux accouchements ont encore lieu à domicile ou dans des structures non médicalisées. Il a été suggéré que, dans certains pays africains, la couverture vaccinale à la naissance pourrait être améliorée lorsque l'accouchement est médicalement assisté [13]. Cependant, une étude en Gambie n'a pas confirmé cette hypothèse.
Il existe de nombreux obstacles à la vaccination à la naissance, d'ordre financier, logistique (maintien d'une chaîne du froid vaccinale et absence d'intégration du vaccin à la naissance du VHB dans les programmes de santé maternelle et infantile), et culturel (très faible niveau de sensibilisation de la population et du personnel médical). Une étude récente menée dans 5 pays africains [14] a montré que la qualité des services de vaccination était moins bonne en fin de semaine. De plus, dans la plupart des pays africains, les vaccins anti-VHB sont des flacons multidoses que les soignants ne veulent pas ouvrir les jours où surviennent très peu de naissances dans l'établissement de santé, par souci d'économie. L'utilisation d'un vaccin en flacon monodose ainsi qu'une meilleure éducation des femmes enceintes et du personnel soignant devraient permettre de surmonter ces obstacles. Malgré le faible coût d'une dose unique de vaccin contre le VHB (environ 0,20 US$ par dose), l'implémentation de la vaccination à la naissance génère des coûts supplémentaires (respect de la chaine du froid, formation, personnels, infrastructures...) que de nombreux pays ne peuvent assumer. L'Alliance du vaccin (Gavi) qui est le plus grand bailleur de fonds mondial pour les vaccins dans les pays à faibles revenus, n'a jamais fourni de soutien financier universel ou logistique

pour améliorer la vaccination VHB à la naissance. Pourtant, des analyses de modélisation ont estimé que soutenir l'approvisionnement en vaccins hépatite B à la naissance dans les pays à faibles ressources permettrait d'éviter 1,2 à 1,5 million de cas d'hépatite B chronique d'ici 2035 [15]. La nécessité de garantir la chaîne du froid pour la vaccination contre le VHB a souvent été citée comme un obstacle, en particulier dans les pays où le maintien de la chaîne du froid est difficile et où les naissances surviennent souvent hors de l'hôpital. Cependant, les données sur la thermostabilité des vaccins contre le VHB laissent entrevoir la possibilité d'une stratégie vaccinale utilisant une chaîne de température contrôlée (CTC) permettant de conserver les vaccins en dehors de la chaîne du froid pendant une période limitée [16].

Dépistage anténatal systématique du VHB chez les femmes enceintes : une étape essentielle pour l'élimination du VHB

Dans les pays où la prévalence du VHB est supérieure à 2 %, l'OMS recommande le dépistage anténatal de l'AgHBs chez les femmes enceintes [17]. Toutefois, malgré une très nette amélioration du dépistage anténatal du VIH, de nombreux pays n'incluent toujours pas le dépistage anténatal de l'AgHBs et ce en dépit de la disponibilité de tests rapides efficaces et peu chers. De plus, la nécessité de mesurer la charge virale pour identifier les femmes à risque de TME du VHB pose des problèmes majeurs pour de nombreux pays, où le test est souvent très cher et réalisé dans les laboratoires des grandes villes, faisant obstacle à la décentralisation des soins dans de nombreux pays. Des alternatives à la mesure de la charge virale du VHB ainsi qu'une baisse significative de son coût sont donc nécessaires.

Améliorer et simplifier l'accès au dépistage et au traitement du VHB à grande échelle

Environ 15 à 40 % des personnes ayant une hépatite B chronique évoluent vers la cirrhose ou le CHC en l'absence de traitement antiviral. De nombreuses études ont démontré l'efficacité du traitement antiviral sur la progression de la maladie hépatique [18]. De plus, les traitements antiviraux sont désormais accessibles à coût générique. Les résistances au traitement sont exceptionnelles [19] et l'observance thérapeutique d'environ 75 % [20]. Pourtant, en 2016, moins de 10 % des personnes infectées par le VHB étaient diagnostiquées et seulement 4,8 millions (5 %) des 94 millions éligibles au traitement antiviral étaient effectivement traitées [11]. Parmi ses objectifs d'élimination, l'OMS vise une couverture antivirale de 80 %, ce qui représente un défi majeur, en particulier dans les pays en développement, les plus touchés par l'épidémie. Un travail de modélisation a montré que les programmes de dépistage et de traitement ont un impact considérable sur la mortalité liée au VHB, avec potentiellement 7,3 millions de décès évités d'ici 2030 [4]. Il est donc essentiel d'améliorer le dépistage et la prise en charge des patients infectés par le VHB.

Cependant, il existe aujourd'hui de nombreux obstacles à la mise en place de programmes de dépistage et de traitement de l'hépatite B : (1) les recommandations internationales sont complexes et basées sur des tests souvent très chers (charge virale, élastographie transitoire), peu accessibles dans de nombreux pays a ressources limitées ; (2) les recommandations simplifiées élaborées par l'OMS sont de plus en plus controversées et semblent peu adaptées au contexte africain [21] ; et (3) le traitement

antiviral à vie impose un suivi médical régulier, une logistique et des coûts. Ainsi, dans de nombreux pays à ressources limitées, le dépistage du VHB et l'accès au traitement antiviral ne font pas partie des politiques de santé locales. Pourtant, grâce à la baisse du prix des médicaments antiviraux (ténofovir et entécavir), il a été montré en Chine que le dépistage systématique du VHB et sa prise en charge thérapeutique généreraient un retour sur investissement significatif pour la société.

Dans les pays où la prévalence du VHB est ⩾ 2 %, l'OMS recommande un dépistage systématiquement de l'AgHBs [17]. Malheureusement ce dépistage est rarement accessible en dehors des banques de sang et reste à la charge des patients, tandis que les meilleures stratégies de dépistage restent débattues.

En Gambie, où la prévalence du VHB dans la population adulte est de 9 %, le projet PROLIFICA (www.prolifica.africa) a montré que le dépistage communautaire à large échelle est faisable et coût-efficace [22,23].

La proportion de personnes éligibles au traitement antiviral varie selon la population d'étude et les critères thérapeutiques : 5 % à l'échelle communautaire en Gambie et 10 % dans les banques de sang [22], 10 % au Sénégal [24] et 25 % en Éthiopie à l'échelle hospitalière [21].

De nouveaux algorithmes diagnostiques adaptés aux pays à ressources limitées et aux populations négligées apparaissent nécessaires. Un algorithme simplifié, appelé TREAT-B, basé sur le niveau d'ALAT et la sérologie HBe, a été proposé comme une alternative efficace aux critères de mise sous traitement (*European Association for the Study of the Liver* – EASL ou OMS) pour les patients africains [25]. La quantification de l'antigène de core (HBcrAg), mesurée dans une cohorte gambienne de patients ayant une hépatite B chronique (PROLIFICA), a été proposée comme une autre alternative à la charge virale du VHB et aux critères internationaux de l'OMS et des sociétés savantes internationales [26]. La mise à disposition d'autres méthodes diagnostiques de fibrose ou de quantification de l'ADN du VHB (GeneXpert) à faible coût devrait permettre d'améliorer le dépistage et la prise en charge de l'hépatite B dans les pays à faibles revenus.

Guérison de l'hépatite B

Les antiviraux actuellement disponibles pour le traitement de l'hépatite B et la complexité des mécanismes virologiques et immunologiques observés au cours de l'infection par le VHB, rendent le concept de guérison compliqué et chimérique pour le moment. En effet, la guérison complète, c'est-à-dire virologique et clinique – dite *complete sterilizing cure* en anglais – se définit comme la perte de l'AgHBs et de l'ADNccc intrahépatique associée à une normalisation des lésions hépatiques. Elle ne peut pas être obtenue avec les médicaments actuels. De nouvelles molécules et stratégies thérapeutiques combinées associant antiviraux ciblés et immunomodulateurs sont en cours d'évaluation et pourraient un jour permettent d'éliminer l'ADNccc et obtenir une guérison complète. Un modèle mathématique a suggéré que ces nouveaux traitements permettraient de réduire les coûts associés à l'élimination du VHB à l'échelle mondiale [4].

Mais à ce jour, même une guérison fonctionnelle définie comme la perte de l'AgHBs avec une charge virale indétectable et une normalisation des lésions hépatiques sans disparition de l'ADNccc est rarement observée, et la plupart des patients sous traitements antiviraux n'atteignent qu'une guérison partielle (ou rémission clinique et virologique) définie par une charge virale indétectable, une amélioration des lésions hépatiques sans perte de l'AgHBs et de l'ADNccc. Malgré une réponse virologique

satisfaisante, il demeure chez ces patients un risque résiduel de CHC, estimé entre 0,01 % et 1,4 % par an chez les patients non cirrhotiques et entre 0,9 et 5,4 % par an chez les patients cirrhotiques [27]. Ainsi, comme observé pour l'hépatite C, l'émergence de nouvelles molécules et de stratégies thérapeutiques permettant d'obtenir une guérison complète de l'infection par le VHB devrait révolutionner non seulement la prise en charge individuelle des patients mais aussi les efforts d'élimination du VHB.

Aspects politiques

Pour atteindre les objectifs d'élimination de l'hépatite B, les ministères de la Santé, en partenariat avec les programmes nationaux de lutte contre les hépatites, doivent développer des stratégies nationales adaptées au contexte épidémiologique et aux ressources locales, comme déjà proposé par certains pays comme la Chine, l'Afrique du Sud et la Malaisie.

À l'ère des grandes restrictions financières en matière de santé, il est devenu urgent de proposer des nouvelles façons de financer et mettre en œuvre les programmes de lutte contre les hépatites virales. Une approche plus horizontale des programmes de santé est nécessaire. Par exemple, les programmes de vaccination et les programmes de santé maternelle et infantile devraient travailler en partenariat. De même, les programmes de lutte contre le VIH, en particulier en Afrique, devraient intégrer davantage la prise en charge des patients infectés par le VHB, sans exclure et pénaliser ceux qui ne sont pas infectés par le VIH. Par exemple, la région du Pacifique occidental a adopté un plan très ambitieux de triple élimination de la transmission du VIH/sida, de la syphilis et du VHB par la prévention de la TME. D'autres régions endémiques comme l'Afrique ou l'Asie devraient étudier de telles possibilités.

Conclusions

L'élimination du VHB ne se fera pas sans une amélioration considérable non seulement des programmes de prévention (notamment vaccination à la naissance et prévention de la TME) mais aussi des programmes de dépistage et de traitement de l'hépatite B. Des efforts à la fois politiques, scientifiques et opérationnels sont urgents, surtout pour les pays à faible revenu, les plus touchés par l'épidémie. Alors que les médicaments antiviraux sont désormais accessibles à faible coût, les tests diagnostiques restent un frein considérable à l'élimination du VHB. Beaucoup reste à faire pour le développement de stratégies simplifiées, adaptées aux pays à ressources limitées ; ces stratégies devraient également bénéficier aux pays les plus riches dont les systèmes de santé en crise doivent désormais faire face à un afflux croissant de migrants souvent touchés par l'épidémie de VHB.

Liens d'intérêt

M. Lemoine a déclaré participer à des interventions ponctuelles (activités de conseil et d'interventions lors de conférences ou colloques) pour l'entreprise Gilead US Company. S. Nayagam a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] WHO/UNICEF. Estimates of national immunization coverage (WUENIC). HepB birth dose. Reported estimates of HepB_BD coverage. [Internet] http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragehepb_bd.html

[2] Cui F, Shen L, Li L, *et al.* Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China. *Emerg Infect Dis* 2017;23:765-72.

[3] Chang MH, You SL, Chen CJ, *et al.* Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: A 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-55.

[4] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, *et al.* Requirements for global elimination of hepatitis B: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1399-408.

[5] Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: A global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001;10:751-74.

[6] Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, *et al.* Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130(Pt 4):1105-10.

[7] Li X, Wiesen E, Diorditsa S, *et al.* Impact of adverse events following immunization in Viet Nam in 2013 on chronic hepatitis B infection. *Vaccine* 2016;34:869-73.

[8] Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1005-17.

[9] Shimakawa Y, Lemoine M, Njai HF, *et al.* Natural history of chronic HBV infection in West Africa: A longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut* 2016;65:2007-16.

[10] Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-34.

[11] Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen MH, *et al.* Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:383-403.

[12] WHO. Position paper on hepatitis B vaccines, Oct 2009. Key references in alphabetic order with summaries, when available. Version 20 Sep 2009. 22 p. [Internet] https://www.who.int/immunization/hepb_position_paper_key_refs_summaries.pdf?ua=1

[13] Allison RD, Patel MK, Tohme RA. Hepatitis B vaccine birth dose coverage correlates worldwide with rates of institutional deliveries and skilled attendance at birth. *Vaccine* 2017;35:4094-8.

[14] Moturi E, Tevi-Benissan C, Hagan JE, *et al.* Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine in Africa: Findings from assessments in 5 countries. *J Immunol Sci* 2018;Suppl(5):31-40.

[15] GAVI The Vaccine Alliance. Vaccine investment strategy. Investment case: hepatitis B birth dose. [Internet] https://www.gavi.org/about/strategy/vaccine-investment-strategy/

[16] WHO. A systematic review of monovalent hepatitis B vaccine thermostability. Geneva: World Health Organization, 2016. 49 p. [Internet] https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/6_Thermostability_HBV_04102016.pdf?ua=1

[17] WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017. 204 p. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/

[18] Liu K, Choi J, Le A, Y *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate reduces hepatocellular carcinoma, decompensation and death in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1037-48.

[19] Buti M, Tsai N, Petersen J, *et al.* Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci* 2015;60(5):1457-64.

[20] Ford N, Scourse R, Lemoine M, *et al.* Adherence to nucleos(t)ide analogue therapies for chronic hepatitis B infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Comm* 2018;2:1160-7.

[21] Aberra H, Desalegn H, Berhe N, *et al.* The WHO guidelines for chronic hepatitis B fail to detect half of the patients in need of treatment in Ethiopia. J *Hepatol* 2019;70:1065-71.

[22] Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, *et al.* Acceptability and feasibility of a screen-and-treat programme for hepatitis B virus infection in The Gambia: the Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa (PROLIFICA) study. *Lancet Global Health* 2016;4:e559-67.

[23] Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, *et al.* Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: An economic modelling analysis. *Lancet Global Health* 2016;4:e568-e78.

[24] Jaquet A, Nouaman M, Tine J, *et al.* Hepatitis B treatment eligibility in West Africa: Uncertainties and need for prospective cohort studies. *Liver Int* 2017;37:1116-21.

[25] Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, *et al.* Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol* 2018;69:776-84.

[26] Shimakawa Y, Ndow G, Njie R, *et al.* Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): An alternative to HBV DNA to assess treatment eligibility in Africa. *Clin Infect Dis* 2019. pii:ciz412.

[27] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956-67.

Hépatite C : le prix des médicaments compromet l'élimination mondiale de la maladie

Graciela Diap, Pascale Boulet, Isabelle Andrieux-Meyer, François Bompart

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est l'une des rares maladies infectieuses dont l'élimination au niveau mondial est envisageable avec les outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles aujourd'hui. En 2015, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 71 millions de personnes avaient été infectées par le virus dans le monde, dont seulement 20 % étaient diagnostiquées, et 1,75 million de nouvelles infections sont survenues [1]. L'infection à VHC est le plus souvent asymptomatique, ses conséquences les plus graves (cirrhoses, cancers) mettant souvent des dizaines d'années à se manifester. Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le VHC, mais des médicaments récents, les antiviraux d'action directe (AAD), permettent de guérir l'infection dans plus de 95 % des cas en 3 à 6 mois de traitement. Ce progrès thérapeutique, unique dans le cadre des hépatites virales, a permis à l'OMS de fixer l'objectif de l'élimination de l'infection à VHC en tant que problème de santé publique à l'année 2030. À ce jour, cependant, seuls 13 pays semblent, selon l'OMS, en mesure d'atteindre cet objectif car ils ont ouvert l'accès aux traitements à toutes les personnes infectées par le VHC et traitent au minimum 7 % de la population infectée : Australie, Brésil, Égypte, Espagne, France, Géorgie, Islande, Italie, Japon, Mongolie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse. La plupart des autres pays n'ont pas mis en place de campagnes de dépistage et de traitement, en raison d'une mobilisation insuffisante des acteurs de santé, d'une faible volonté politique et aussi des prix élevés des AAD.

Le premier AAD enregistré aux États-Unis en 2013 pour le traitement de l'hépatite C est le sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead). Son prix de lancement était de 84 000 US$ pour 12 semaines de traitement, un niveau de prix inégalé à l'époque pour un médicament destiné à une large utilisation, justifié selon le fabriquant par le coût d'une transplantation hépatique aux États-Unis [2]. Depuis lors, Gilead, titulaire des brevets sur plusieurs AAD, a signé des accords de licence volontaire autorisant 11 firmes de médicaments génériques à fabriquer et commercialiser les sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir et voxilaprevir [3] seuls ou en association, dans 105 pays à faibles revenus, permettant d'atteindre des niveaux de prix inférieurs ou égaux à 900 US$ le traitement. L'accès des firmes génériques au daclatasvir (Bristol-Myers Squibb – BMS) [4] et à l'association glécaprévir plus pibrentasvir (Abbvie) est également possible pour, respectivement, 112 et 99 pays grâce à des accords avec le *Medicines Patent Pool* [5]. Ces accords volontaires ne couvrent pas 81 pays à hauts revenus, ni 22 des 103 pays à revenus intermédiaires et haute prévalence d'infection par le VHC comme le Brésil, la Chine, l'Iran, le Mexique, le Pérou, la Roumanie, la Russie, la Turquie ou le Venezuela, qui comptent environ 18 millions de patients infectés. À noter que l'existence d'un accord de licence volontaire ne conduit pas automatiquement à la disponibilité de médicaments génériques. Dans plusieurs pays, les médicaments génériques ne pourront pas être enregistrés si le médicament princeps n'y est pas d'abord enregistré, puisque leur dossier fait référence à celui du médicament princeps [6].

La capacité des gouvernements à négocier avec les firmes pharmaceutiques est déterminante pour l'obtention de prix des AAD compatibles avec une politique de santé publique. Diverses stratégies permettent d'accéder à des prix abordables, en complément des licences volontaires consenties par les fabricants titulaires de brevets, notamment l'émission de licences obligatoires, les achats groupés entre pays, les règlementations facilitant les oppositions de brevets et les processus d'importation personnelle de médicaments (à travers des *buyers clubs*) [7]. L'exemple de certains pays est éclairant à cet égard.
L'Égypte, pays à très forte prévalence du VHC, a obtenu des prix d'AAD à moins de 1 % du prix aux États-Unis, par la production locale de génériques suite au rejet des brevets clés liés au sofosbuvir par l'office des brevets égyptien. En 2015, le coût d'un traitement de 12 semaines par sofosbuvir plus daclatasvir a atteint moins de 174 USD$, permettant une augmentation de près de 4 millions des personnes traitées en 2016 et 2017 [8]. En Malaisie, le gouvernement a eu recours à une forme de licence obligatoire concernant le sofosbuvir en 2017. Cette licence d'office (*government-use license*) autorise le gouvernement, lorsque des négociations préalables ont échoué, à importer des versions génériques abordables dans le secteur public, contre royalties. La Malaisie a ainsi pu importer des génériques du sofosbuvir contre royalties à Gilead, détentrice de brevets en Malaisie, avec l'objectif d'obtenir des versions génériques du sofosbuvir au prix de 237 US$ pour 12 semaines de traitement, à comparer au prix de 11 200 US$ du médicament original en 2017. Après promulgation de cette licence obligatoire, Gilead a inclus la Malaisie, la Thaïlande, l'Ukraine et la Biélorussie dans leur accord de licence volontaire pour sofosbuvir, ledipasvir et velpatasvir [9], permettant à d'autres fabricants génériques d'approvisionner ces pays en AAD à des prix compétitifs.

Production locale de médicaments génériques

Au Brésil, la menace de production locale de sofosbuvir/daclatasvir a permis de négocier avec Gilead en 2019 la fourniture de sofosbuvir plus velpatasvir à un prix de 1 470 US$ pour 12 semaines de traitement [10], à comparer au prix officiel au même moment de 24 000 US$ aux États-Unis [11].

Négociations prix/volumes de médicaments

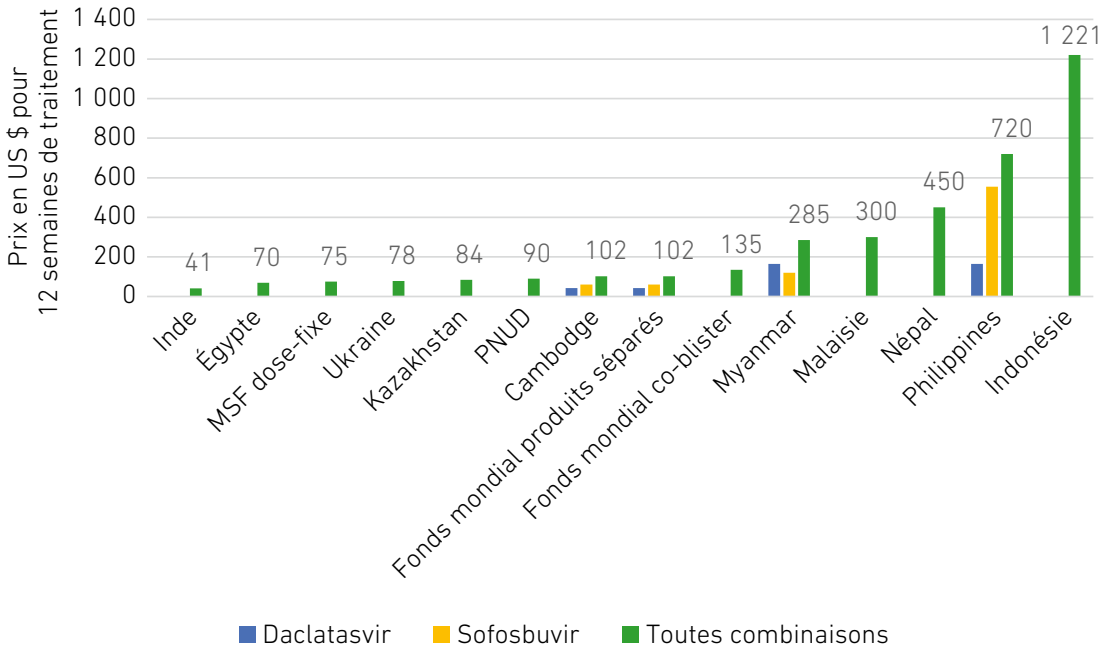
L'Australie a négocié en 2015 un engagement d'un montant fixe d'un milliard de dollars australiens sur 5 ans en échange d'un approvisionnement illimité d'AAD, permettant d'obtenir des niveaux de coûts compatibles avec une démarche de santé publique. Le *tableau 1* indique, de façon très approximative, les coûts de traitement ainsi obtenus.

Tableau 1 Coûts négociés des traitements par AAD en Australie

Année	Nombre de patients traités [12]	Coût d'un traitement individuel en US$ [13]
2016	32 600	5 900
2017	21 370	9 078
2018	17 100	11 345
2019	13 680	13 158
2020	13 680	13 158

Le Rwanda, qui a développé une politique publique de prise en charge de l'hépatite C, mais avec des moyens de négociation plus limités, avait d'abord négocié un prix de 780 US$ pour 12 semaines de traitement par sofosbuvir plus ledipasvir [14], prix élevé par rapport aux ressources du pays. Cependant, depuis mars 2019, le Rwanda a pu accéder, à travers les mécanismes du Fonds mondial, à une combinaison de sofosbuvir et daclatasvir préqualifiée par l'OMS au prix de 102 US$ pour 12 semaines de traitement [15].
En 2015, Médecins sans Frontières (MSF) a conclu des accords de fourniture de sofosbuvir avec Gilead et de daclatasvir avec BMS à travers leurs « programmes d'accès », à des prix oscillant entre 400 et 1 800 US$ pour 12 semaines de traitement. Actuellement, MSF obtient des prix inférieurs à 120 US$ par traitement en faisant appel à des fabricants de génériques ayant obtenu la préqualification de l'OMS [16]. Les prix les plus bas actuellement atteints (2019) pour un programme national concernent le Pakistan, avec un prix de 24 US$ pour 12 semaines de sofosbuvir plus daclatasvir fabriqués localement [17].
Il est important de souligner que les informations sur les niveaux de prix obtenus après négociations ne sont pas toujours rendues publiques. En avril 2019, par exemple, le *National Health Service* d'Angleterre a annoncé un *smart deal* avec trois compagnies pharmaceutiques (Abbvie, Gilead et MSD), sans publier le détail des termes de cet accord [18]. Dans de nombreux cas, les prix communiqués par les fabricants ou les autorités de santé ne tiennent pas compte de rabais consentis, par exemple en échange d'engagements de volumes d'achats. Les prix des AAD les plus bas résultent d'une concurrence active entre producteurs de médicaments génériques, comme illustré par la *figure 1* indiquant les niveaux de prix pour des pays et des organisations ayant accès à de multiples sources de médicaments génériques, à l'inverse d'autres (Philippines, Indonésie) dans lesquels un seul traitement générique est disponible.

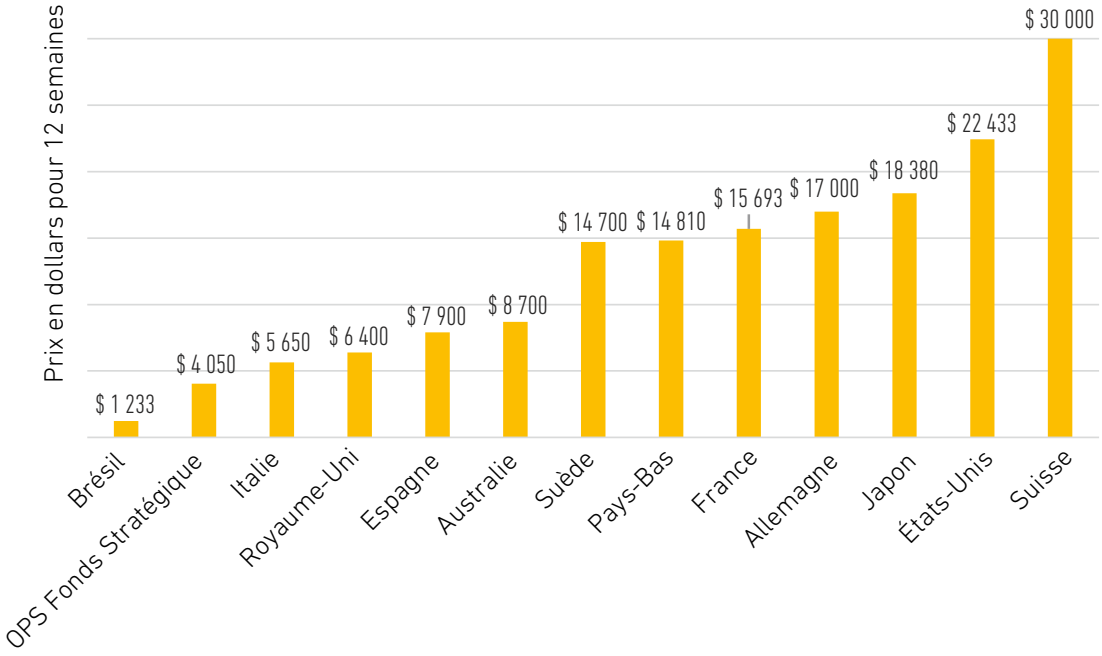
Figure 1 **Prix publics en US$ du sofosbuvir et du daclatasvir pour des pays ou organisations ayant accès à un ou plusieurs fabricants de génériques**



Sources : MSF 2017 ; TREAT Asia/amfAR 2018/2019 ; The GF, MoH Malaysia & BKK CSO Regional Consultation 2019.

La *figure 2* présente les niveaux de prix pratiqués dans des pays où des médicaments génériques ne sont pas disponibles du fait de brevets actifs concernant le sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) ou le glécaprévir/pibrentasvir (Maviret®). Les prix les plus bas sont liés à la négociation de volumes d'achats, d'achats groupés ou à la menace d'utilisation de produits génériques.

Figure 2 Prix publics en US$ des titulaires des brevets pour les traitements pangénotypiques de l'hépatite C

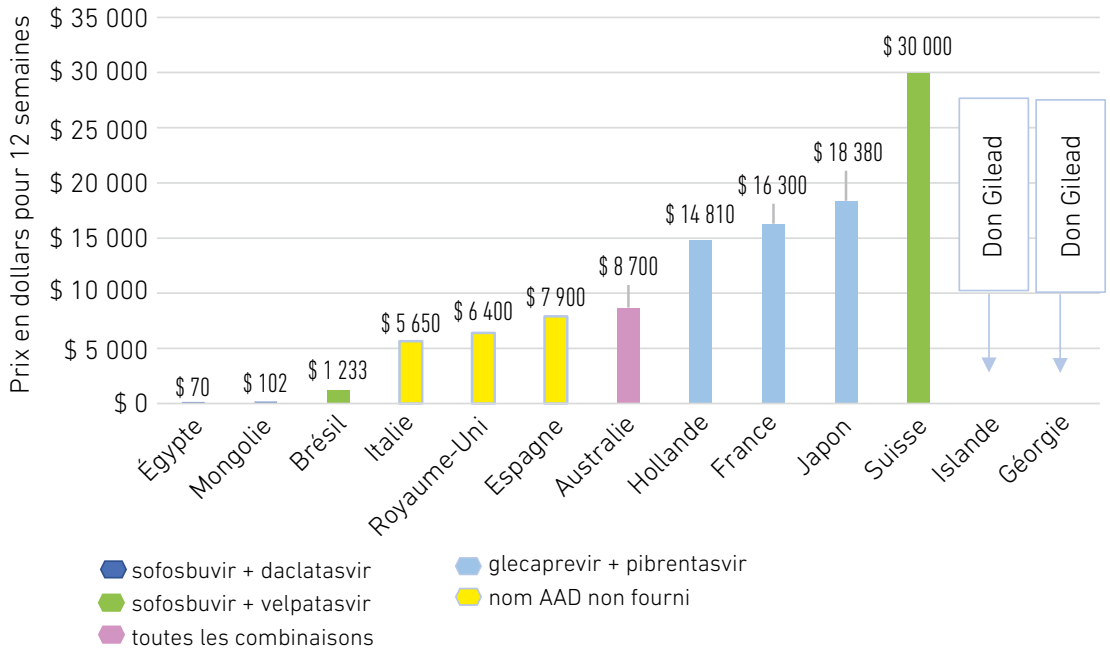


Enfin, la *figure 3* illustre les niveaux de prix publics dans 13 pays actuellement en mesure d'atteindre les objectifs d'élimination du VHC fixés par l'OMS d'ici 2030. Comme expliqué plus haut, à travers l'exemple de pays ayant mis en place des stratégies innovantes d'élimination de la maladie, les niveaux de prix atteints par ces 13 pays « exemplaires » sont le résultat de négociations souvent très ardues avec les fabricants de médicaments.

Conclusion

Les AAD représentent une avancée thérapeutique décisive, mais leur prix élevé dans trop de pays est un obstacle majeur à la mise en place des politiques de diagnostic et de traitement nécessaires à l'élimination de l'infection au VHC au niveau global dans les délais fixés par l'OMS [19,20]. La baisse des prix des AAD observée ces dernières années est très inégalement répartie entre les pays, et laisse en particulier de côté la plupart des pays à revenus intermédiaires, trop riches pour bénéficier d'accords de licence volontaires mais pas assez pour pouvoir financer les AAD au niveau de prix imposés par les compagnies titulaires des brevets. Comme pour les traitements anti-VIH, l'expérience de ces dernières années montre que le prix des AAD dépend essentiellement de l'existence d'un marché concurrentiel, lui-même dépendant de la disponibilité ou non de médicaments génériques. Le facteur déterminant est, naturellement, l'engagement des autorités politiques pour mettre en place les mécanismes nécessaires à l'obtention de médicaments à prix abordables dans le cadre d'une stratégie déterminée d'élimination de l'hépatite C.

Figure 3 Prix publics des AAD dans 13 pays actuellement susceptibles d'atteindre les objectifs de l'OMS d'élimination du VHC



Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

RÉFÉRENCES

[1] WHO. Global Hepatitis Report 2017. [Internet] https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/

[2] Merle R, Johnson, C. The drug company that shocked the world with its prices dodged $10 billion in taxes, report says. *The Washington Post*, July 13, 2016.

[3] Gilead. Chronic hepatitis C treatment expansion. Generic manufacturing for developing countries. [Internet] https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/other/hcv-generic-agreement-fast-facts-11-15-17.pdf?la=en&hash=8177CF88086B93BA322126A5C7063ABD

[4] Bristol-Myers Squibb. Daclatasvir. License and Sublicence Agreements. [Internet] https://medicinespatentpool.org/licence-post/daclatasvir-dcv/

[5] Bristol-Myers Squibb. Glecaprevir/Pibrentasvir. License and Sublicence Agreements. [Internet] https://medicinespatentpool.org/licence-post/glecaprevirpibrentasvir-gp/

[6] Tomlinson C. Regulatory barriers to life-saving and affordable HCV medicines can be overcome. *Spotlight* May 20, 2019. [Internet] https://www.spotlightnsp.co.za/2019/05/20/regulatory-barriers-to-life-saving-and-affordable-hcv-medicines-can-be-overcome/

[7] Douglass CH, Pedrana A, Lazarus JV, *et al*. Pathways to ensure universal and affordable access to hepatitis C treatment. *BMC Med* 2018;16:175.

[8] CDAF-Polaris Observatory. [Internet] https://cdafound.org/just-12-countries-worldwide-on-track-to-eliminate-hepatitis-c-infection-by-2030-with-united-kingdom-italy-and-spain-among-those-joining-the-list/

[9] WHO. Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. 2018. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/260445

[10] Finalizada a compra dos medicamentos para hepatite C 2019. [Internet] http://www.hepato.com/2019/01/finalizada-compra-dos-medicamentos-para-hepatite-c

[11] Gilead. A perspective from our CEO: Gilead subsidiary to launch authorized generics to treat HCV. [Internet] https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/authorized-generics-for-hcv

[12] Kwon JA, Dore GJ, Grebely J, *et al.* HCV Estimates and Projections Reference Group. Australia on track to achieve WHO HCV elimination targets following rapid initial DAA treatment uptake: A modelling study. *J Viral Hepat* 2019;26:83-92.

[13] Dore GJ, Hajarizadeh B. Elimination of hepatitis C virus in Australia: Laying the foundation. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:269-79.

[14] Gupta N, Nsanzimana S. Is hepatitis C elimination possible in sub-Saharan Africa? The case of Rwanda. *Lancet Hepatol Gatroenterol* 2018;13:302-3.

[15] The Global Fund. Pooled procurement mechanism reference pricing: Strategic medicines used in HIV programs. 2019. [Internet] https://www.theglobalfund.org/media/7500/ppm_strategicmedicineshivreferencepricing_table_en.pdf

[16] MSF secures generic hepatitis C treatment at $120 compared to $147,000 launch price tag. Dramatic price drops should allow countries to provide treatment for millions of people. October 2017. [Internet] https://msfaccess.org/msf-secures-generic-hepatitis-c-treatment-120-compared-147000-launch-price-tag

[17] Professor Huma Qureshi, from Health Research Council in Islamabad communication during the International Liver Conference in Vienna (April 2019).

[18] NHS England's plan to eliminate hepatitis C decisively backed by High Court. January 2019. [Internet] https://www.england.nhs.uk/2019/01/nhs-englands-plan-to-eliminate-hepatitis-c-decisively-backed-by-high-court

[19] Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agent Cancer* 2016;11:24.

[20] Hill A, Simmons B, Gotham D, Fortunak J. Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. *J Virus Erad* 2016;2:28-31.

Santé sexuelle

Santé sexuelle

Coordination : Éric Billaud, Fatiha Razik, Mehdi Karkouri

Les politiques de santé sexuelle

Éric Billaud

La santé sexuelle à l'échelle mondiale

L'OMS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été fondée en 1948 et les débuts de ses travaux en matière de santé sexuelle datent de 1974. Chaque étape de leur chronologie est marquée par de nouveaux textes formalisant les questions relatives à la santé et aux droits humains. En 2006, l'OMS stipule que la santé sexuelle est un état de bien-être physique, émotionnel, mental et social en relation avec la sexualité ; il ne s'agit pas seulement de l'absence de maladie, de dysfonctionnement ou d'infirmité. La santé sexuelle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité de relations sexuelles agréables et sans danger, sans contrainte, discrimination et violence. Pour que la santé sexuelle soit obtenue et maintenue, les droits humains et les droits sexuels de toutes les personnes doivent être respectés, protégés et réalisés.

Le sexe fait ici référence aux caractéristiques biologiques qui définissent les humains en tant qu'hommes ou femmes (ces caractéristiques n'étant pas exclusives, puisque certains individus possèdent les deux), et non à l'activité sexuelle.

La sexualité est un aspect central de l'être humain tout au long de la vie et comprend le sexe, les identités de genres, l'orientation sexuelle, l'érotisme, le plaisir, l'intimité et la reproduction. La sexualité est vécue et exprimée dans des pensées, des fantasmes, des désirs, des croyances, des attitudes, des valeurs, des comportements, des pratiques, des rôles et des relations. Toutes ces dimensions ne sont pas forcément vécues ou exprimées. La sexualité est influencée par l'interaction de facteurs biologiques, psychologiques, sociaux, économiques, politiques, culturels, juridiques, historiques, religieux et spirituels (OMS 2006). Santé sexuelle et droits de l'homme sont intimement liés. Ceux-ci sont reconnus dans des documents internationaux et régionaux, des documents de consensus et dans les lois de certaines nations, ils incluent : les droits à l'égalité et à la non discrimination ; le droit de ne pas être soumis à la torture ou à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants ; le droit à la vie privée ; les droits au plus haut niveau de santé (y compris la santé sexuelle) et à la sécurité sociale ; le droit de se marier et de fonder une famille et de contracter une union avec le libre et plein consentement des futurs conjoints ; le droit de décider du nombre d'enfants et du rythme de procréation ; les droits à l'information et l'éducation ; les droits à la liberté d'opinion ou d'expression ; et les droits à un recours effectif en cas de violation de ces droits fondamentaux. L'exercice responsable des droits de l'homme exige que toutes les personnes respectent les droits des autres. L'application des droits de l'homme à la sexualité constitue les droits sexuels (OMS 2006, mis à jour en 2010). En 2004, le concept de santé de la reproduction est inclus dans la stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé de l'OMS. Celui de santé sexuelle est inclus, lui, dans la stratégie pour les infections sexuellement

transmissibles (IST) 2009-2015, et dans la stratégie mondiale sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 2011-2015. Plus récemment, il a été décidé de regrouper les trois stratégies concernant VIH, IST et hépatites.

L'ONU

La quatrième Conférence mondiale sur les femmes qui s'est tenue à Beijing en septembre 1995, à l'initiative de l'Organisation des Nations unies (ONU) a marqué un tournant important dans le programme mondial pour l'égalité des sexes. Adoptés par 189 pays, la déclaration et le programme d'action constituent le principal document de politique mondiale en matière d'égalité des sexes.
Les huit Objectifs du millénaire pour le développement (OMD), adoptés en 2000 à New York par 193 États membres et au moins 23 organisations internationales dans la Déclaration du millénaire de l'ONU, forment un plan approuvé par tous les pays du monde et par toutes les grandes institutions mondiales de développement qui a pris fin en 2015. Parmi ces OMD, certains étaient plus spécifiquement en relation avec la santé sexuelle comme (1) l'objectif 3 : promouvoir l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes, (2) l'objectif 5 : améliorer la santé maternelle, au sein duquel on retrouve « l'accès universel à la santé reproductive capable d'enrayer le phénomène des grossesses précoces, qui entraînent souvent des complications pour la santé de la mère et de l'enfant » ; ou (3) l'objectif 6 : combattre le VIH/sida, le paludisme et les autres maladies. Par la suite, l'ONU a travaillé avec les gouvernements, la société civile et différents partenaires à l'élaboration d'un programme de l'après 2015 : le Programme de développement durable à l'horizon 2030 [1]. Il est proposé, d'ici à 2030, d'assurer l'accès de tous à des services de soins de santé sexuelle et procréative, y compris à des fins de planification familiale, d'information et d'éducation, et de veiller à la prise en compte de la santé procréative dans les stratégies et programmes nationaux. De faire en sorte que chacun bénéficie d'une couverture sanitaire universelle donnant accès aux services de santé, aux médicaments et aux vaccins. De parvenir à l'égalité des sexes, d'autonomiser toutes les femmes et les filles et de faire en sorte que chacun puisse exercer ses droits en matière de procréation. Ces objectifs insistent sur la nécessité de mettre un terme à la maltraitance, à l'exploitation et à la traite, et à toutes les formes de violence et de torture dont sont victimes les enfants, avec parmi les indicateurs de suivi de cette mesure la proportion de jeunes femmes et hommes de 18 à 29 ans ayant été victimes de violences sexuelles avant l'âge de 18 ans.

Le Fonds mondial

Le Fonds mondial est une organisation du XXIe siècle conçue pour accélérer la fin des épidémies de sida, de tuberculose et de paludisme. Créé en 2002, il est fondé sur un partenariat entre les autorités publiques, la société civile, le secteur privé et les personnes touchées par les maladies. Le Fonds mondial collecte et investit près de quatre milliards d'US$ par an à l'appui de programmes dirigés par des spécialistes locaux dans les pays et les communautés qui en ont le plus besoin. Sa stratégie pour la période 2017-2022 est d'« Investir pour mettre fin aux épidémies », avec quatre objectifs principaux : (1) optimiser l'impact des actions menées contre le VIH, la tuberculose et le paludisme ; (2) promouvoir et protéger les droits de l'homme et l'égalité de genre ; (3) mettre en place des systèmes résistants et pérennes pour la santé ; (4) mobiliser des ressources accrues.

En 2000, il n'existait aucune action de santé publique d'envergure mondiale pour lutter contre l'épidémie de VIH. En 2015, presque tous les pays avaient mis en œuvre des programmes de prévention et de traitement du VIH, qui sont à l'origine de progrès majeurs dans la lutte contre la maladie.
L'OMS, l'ONU et le Fonds mondial partagent l'aspiration à une couverture sanitaire universelle et s'engagent en faveur d'un accès à des services intégrés, en s'attaquant aux inégalités de genre, en mettant fin à la discrimination dans les services de soins et dans d'autres contextes, en supprimant certaines lois répressives à l'égard des personnes homosexuelles par exemple, et en facilitant l'accès à la justice, tout en veillant à ce que nul ne soit laissé pour compte.

À l'échelon européen

Il n'y a pas de politique spécifique à la santé sexuelle dans l'Union européenne. La thématique est traitée par le biais de la surveillance épidémiologique des IST menée par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), et par des initiatives comme les conclusions du Conseil de l'Europe sur l'égalité de traitement à l'égard des personnes LGBTI [2], l'adoption de mesures par la Commission européenne [3] ou certaines résolutions du Parlement européen [4]. En 2006, le Parlement européen a adopté un règlement incluant des mesures visant à favoriser l'accès « aux services et l'éducation à la santé, y compris, pour les jeunes filles et les femmes, la santé génésique et celle des nourrissons ». Le 25 février 2010, le Parlement européen adoptait une résolution soulignant que la santé sexuelle et reproductive et les droits y afférant font intégralement partie de l'agenda relatif aux droits de la femme, et qu'il convient d'accroître les efforts afin d'améliorer les droits et la santé génésiques des femmes, tant en Europe qu'au niveau mondial, l'accent étant mis surtout sur les Objectifs du millénaire de l'ONU.

Politiques nationales

Certains pays européens se sont emparés de la thématique au niveau national : Espagne, Grèce, Lettonie, Norvège, Malte, Pays-Bas, République tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie. La Suisse a mis en place une commission fédérale pour la santé sexuelle faisant suite au programme national VIH. L'Allemagne n'a pas actuellement de politique globale mais a un focus sur l'éducation sexuelle, le planning familial et le VIH et les IST. La Nouvelle-Zélande a adopté une stratégie nationale de santé sexuelle en 2001, l'Afrique du Sud en 2011et l'Irlande en 2015. Aux États-Unis les *Centers for Disease Control* (CDC) donnent les grandes lignes d'action en matière de santé sexuelle dans le pays, et un État qui n'intègrerait pas ce concept pourrait se voir infliger des sanctions juridiques. Le 5 février 2019, le Président D. Trump a annoncé l'objectif d'atteindre la fin de l'épidémie de VIH aux États-Unis d'ici 10 ans [5], sans pour autant sembler l'intégrer dans une perspective plus large de santé sexuelle. Le Canada et l'Australie ont mis en place des centres de santé sexuelle visant une approche globale.
En France, dans le prolongement d'un avis du Haut Conseil de la santé publique de 2016, le ministère de la Santé a proposé une Stratégie nationale de santé sexuelle 2017-2030, déclinée en 6 axes :
1. investir dans la promotion en santé sexuelle, en particulier en direction des jeunes, dans une approche globale et positive ;

2. améliorer le parcours santé en matière d'IST, dont le VIH et les hépatites virales ;
3. améliorer la santé reproductive ;
4. répondre aux besoins spécifiques des populations les plus vulnérables ;
5. promouvoir la recherche, les connaissances et l'innovation en santé sexuelle ;
6. prendre en compte les spécificités des Outre-Mer pour mettre en œuvre l'ensemble de la stratégie.

Il s'agit d'une démarche globale d'amélioration de la santé sexuelle et reproductive au sein de laquelle les IST et l'infection par le VIH sont abordées. Cette stratégie s'adresse à l'ensemble de la population, mais avec une approche populationnelle renforcée en raison des spécificités de certaines catégories de personnes plus vulnérables. Elle implique tous les acteurs, professionnels ou non. Des centres gratuits d'information de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) répartis sur le territoire français se sont vu confier la mission d'animer l'offre de santé sexuelle sur leur territoire de référence (en général le département). Ces centres à vocation généraliste sont accompagnés, dans les régions de forte représentation LGBTI, de centres communautaires orientés vers la lutte contre le VIH et les IST, à l'instar de ce qui se fait en Australie ou au Royaume-Uni.

Conclusion

Malgré les efforts des institutions politiques et les moyens engagés, peu de structures dédiées à la santé sexuelle sont mises à la disposition des populations dans les pays du Sud. Des ONG tentent de pallier ce manque dans les zones les plus concernées, mais le relais n'est pas suffisamment pris par les États. Au-delà de l'appropriation des mesures par les États et les gouvernements, c'est le changement culturel qui permettra de faire évoluer les mentalités, et cela passera par l'accès à l'éducation. C'est en substance le contenu de l'objectif 4.7 du Programme de développement durable à l'horizon 2030, qui propose de faire en sorte que tous les élèves acquièrent les connaissances et compétences nécessaires pour promouvoir le développement durable, notamment par l'éducation en faveur du développement et de modes de vie durables, des droits de l'homme, de l'égalité des sexes, de la promotion d'une culture de paix et de non-violence, de la citoyenneté mondiale, de l'appréciation de la diversité culturelle et de la contribution de la culture au développement durable. Malgré ces recommandations les États, les populations et les mentalités évoluent lentement, comme en attestent les nombreux problèmes évoqués dans le chapitre Populations-clés et discriminations de cet ouvrage.

Liens d'intérêt
E. Billaud est membre du Comité de pilotage de la Stratégie nationale de santé sexuelle en France.

Références

[1] Cadre mondial d'indicateurs relatifs aux objectifs et aux cibles du Programme de développement durable à l'horizon 2030. [Internet] https://unstats.un.org/sdgs/indicators/Global%20Indicator%20Framework%20after%20refinement_Fre.pdf

[2] Conseil de l'Union européenne. Lignes directrices visant à promouvoir et garantir le respect de tous les droits fondamentaux des personnes lesbiennes, gays, bisexuelles, transgenres et intersexuées (LGBTI). 24 juin 2013. [Internet] http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-11492-2013-INIT/fr/pdf

[3] European Commission. Tackling discrimination. [Internet] http://ec.europa.eu/justice/discrimination/files/lgbti_action-list_en.pdf

[4] Résolution du Parlement européen du 4 février 2014 sur la feuille de route de l'UE contre l'homophobie et les discriminations fondées sur l'orientation sexuelle et l'identité de genre. [Internet] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014IP0062&from=EN

[5] Fauci AS, Redfield RR, Sigounas G, *et al.* Ending the HIVepidemic: A plan for the United States. *JAMA* 2019;321:844-5.

Infections sexuellement transmissibles

Charles Cazanave

Le terme d'infections sexuellement transmissibles (IST) s'est substitué à celui de maladies sexuellement transmissibles (MST) pour prendre en considération les infections asymptomatiques, de plus en plus décrites avec l'amélioration des méthodes diagnostiques, notamment les techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Les IST (hors VIH et hépatite B) abordées dans ce chapitre sont en augmentation croissante dans le monde et elles peuvent, en particulier les IST ulcérantes, augmenter le risque de transmission du VIH. À côté des IST « classiques » virales et bactériennes, sont actuellement décrites des « IST émergentes », que ce soit dans les pays occidentaux ou en milieu tropical et en Afrique subsaharienne, liées aux arboviroses et aux fièvres hémorragiques virales. Enfin, du fait de l'utilisation croissante des antibiotiques pour traiter les IST bactériennes, la résistance de ces dernières augmente, compromettant parfois leur prise en charge,

Épidémiologie mondiale des IST

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait en 2012 la prévalence globale des IST (chlamydia, gonocoque, syphilis et trichomonose) à 357 millions dont : infections à chlamydia 131 millions, à gonocoque 78 millions, syphilis 6 millions et trichomonoses 143 millions. L'incidence quotidienne était estimée à plus d'un million d'IST par jour [1]. Parmi les femmes âgées de 15 à 49 ans, la prévalence estimée du chlamydia était de 4,2 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 3,7-4,7 %], du gonocoque de 0,8 % [0,6-1,0 %], des trichomonoses de 5,0 % [4,0-6,4 %], et de la syphilis de 0,5 % [0,4-0,6 %]. Chez les hommes, la prévalence estimée des infections à chlamydia était de 2,7 % [2,0-3,6 %], du gonocoque de 0,6 % [0,4-0,9 %], des trichomonoses de 0,6 % [0,4-0,8 %] et de la syphilis de 0,5 % [0,3-0,7 %]. Ces prévalences élevées pour chlamydia, gonocoque et syphilis ne cessent d'augmenter en Europe occidentale [2], surtout dans les populations à risque comme les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Les trichomonoses touchent davantage les femmes et sont beaucoup moins fréquentes dans les pays du Nord [3].

Les IST virales restent les plus fréquentes, notamment *Herpes Simplex virus* (HSV) et les papillomavirus humains (HPV).

L'importance des IST et de leurs conséquences implique la nécessité de renforcer l'information et l'éducation sur ces pathologies, en particulier dans les régions du monde à prévalence élevée et auprès de certaines populations cibles.

Présentation clinique

La description classique syndromique des IST (ulcération, écoulement) ne prend pas en compte les infections asymptomatiques. Les IST peuvent être décrites selon la nature de l'agent infectieux (IST virales *vs* IST bactériennes) ou encore selon l'agent infectieux lui-même (syphilis, infections gonococciques par exemple). Enfin, sur un plan clinique

et thérapeutique, il est traditionnel d'opposer les infections génitales basses (IGB) aux infections génitales hautes (IGH) dont la symptomatologie est souvent plus importante et le pronostic fonctionnel plus délétère.

Diagnostic syndromique

La démarche diagnostique syndromique, en particulier dans certains pays à ressources limitées où l'accès aux TAAN est moins aisé, consiste à regrouper différentes IST en syndrome selon la présentation clinique et propose pour la prise en charge différents algorithmes décisionnels (écoulement urétral ou ulcération génitale). Une description clinique plus fine associée aux arguments épidémiologiques permet un diagnostic probabiliste de l'agent infectieux en cause (par exemple l'urétrite aiguë purulente à gonocoque), au risque de négliger les potentielles co-infections comme une co-infection chlamydia/gonocoque ou d'oublier les étiologies plus rares ou dont le diagnostic n'est pas réalisé en routine (par exemple *Mycoplasma genitalium*) [4,5].
Cette approche syndromique homogénéise les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques de première ligne, sans attendre les résultats ; le patient doit être systématiquement revu au 7e jour pour le rendu des résultats, notamment ceux du bilan sérologique des IST [5].

Formes asymptomatiques

L'utilisation des TAAN et des techniques de PCR multiplex ou syndromiques conduit à l'identification d'un nombre croissant d'infections asymptomatiques, y compris pour des agents d'IST réputés particulièrement symptomatiques, comme les portages pharyngés et anaux gonococciques. L'enjeu, pour certaines de ces IST, est de savoir où placer le niveau de dépistage (fréquence, site(s), populations à risque) et de traitement. Ainsi, dans de nombreux pays (Australie, Angleterre, France) le diagnostic et la prise en charge des infections à *M. genitalium* sont très discutés [6,7].

Agents pathogènes

En dehors du VIH et du VHB, les principales étiologies d'IST virales sont représentées par le HSV (plutôt de type 2) et les HPV.
Les IST bactériennes sont essentiellement au nombre de quatre : le principal agent d'IST bactérienne est *C. trachomatis*, suivi du gonocoque. *M. genitalium* est un agent émergent d'IST, très souvent à l'origine d'infections asymptomatiques [8]. La syphilis est en recrudescence depuis le début des années 2000, particulièrement chez les HSH dans les pays du Nord. Enfin, *Trichomonas vaginalis* serait la 4e cause d'IST (qu'elle soit virale, bactérienne ou parasitaire) dans le monde, particulièrement chez la femme (10 % des vaginites) et plus spécifiquement dans les pays du Sud.

Diagnostic et prise en charge

Le diagnostic syndromique permet des recommandations thérapeutiques très stéréotypées selon la situation clinique, à réajuster secondairement selon les résultats des prélèvements microbiologiques, ceux-ci restant indispensables (particulièrement pour

les IST bactériennes) pour des raisons de surveillance épidémiologique et pour suivre l'évolution des résistances. Le plus souvent, le traitement d'une IST bactérienne ne doit pas être retardé et proposé le même jour que le diagnostic, une fois les prélèvements réalisés.
Dans certains cas, lorsque la documentation a déjà été réalisée, le traitement peut être plus ciblé afin, notamment, de limiter l'exposition aux antibiotiques (bénéfice individuel) et l'émergence des résistances (bénéfice individuel et collectif).
Tout diagnostic d'IST doit s'accompagner d'un dépistage des autres IST, du dépistage et/ou traitement systématique du(des) partenaire(s) et d'une information sur la prévention.

Prévention

La **prévention primaire** repose essentiellement sur l'utilisation du préservatif, efficace pour protéger des IST bactériennes, moins efficace vis-à-vis des infections à HPV.
La prévention repose aussi sur l'information sur la sexualité. Il faut rappeler aux personnes que beaucoup d'IST se transmettent en dehors des pénétrations : la fellation et les rapports bucco-anaux (anulingus ou *rimming*) représentent des moyens de transmission très répandus de certaines IST, notamment la syphilis. Enfin, des rapports anaux plus traumatiques ou des pratiques particulières sont à haut risque d'acquisition du VHC. Tout ceci est souvent méconnu des patients (voire des praticiens) et doit faire l'objet de messages de prévention.
La prévention doit passer également par la vaccination :
- vaccin HPV, actuellement recommandé dans beaucoup de pays chez les jeunes femmes, et dans d'autres pays aussi chez les jeunes hommes (de façon systématique comme en Australie et tout récemment en France) ;
- vaccin VHB ;
- vaccin VHA, actuellement recommandé chez les HSH pour prévenir les hépatites aiguës par transmission bucco-anale ;
- vaccin méningococcique C, le méningocoque représentant une cause émergente d'urétrites, chez les HSH notamment.

La prévention du VIH passe aussi par un usage plus étendu de la prophylaxie préexposition (PrEP), particulièrement chez les personnes les plus vulnérables pour ce risque-là (HSH à partenaires multiples, professionnel(le)s du sexe) [9] (cf. *chapitre spécifique*).

La **prévention secondaire** repose sur le dépistage et le traitement précoce des personnes infectées et de leur(s) partenaire(s), sur l'éducation du patient infecté pour rappeler les risques infectieux des différentes pratiques et les possibilités de recontamination (infections non immunogènes comme la syphilis ou le VHC par exemple).

IST virales

Papillomavirus humain HPV [10]

Les infections à HPV sont abordées de façon détaillée dans les chapitres « Papillomavirus (HPV) et cancers » et « Atteintes cutanées ».

HSV [11]

Agent pathogène – Épidémiologie

Les HSV sont des virus à ADN enveloppés. Les IST sont essentiellement liées à HSV-2, mais les infections à HSV-1 sont actuellement en augmentation au niveau génital et anal.
C'est l'une des IST les plus fréquentes dans le monde, qui représente la 1re cause d'ulcération génitale. La séroprévalence d'HSV-2 varie chez l'adulte, selon le nombre de partenaires et selon les pratiques sexuelles (pratiques oro-génitales), de 15 à 90 %. Le pourcentage d'HSV-1 au niveau de la sphère ano-génitale est en augmentation (environ 20 % des cas).

Clinique

La primo-infection génitale n'est symptomatique que dans un cas sur trois environ. La symptomatologie, parfois bruyante, est marquée par de multiples vésicules sur fond érythémateux, persistant plus longtemps chez l'homme, s'ulcérant plus rapidement chez la femme. Certaines formes sont très douloureuses et s'accompagnent de signes locaux importants (jusqu'à la rétention urinaire chez la femme) et avec des signes généraux parfois (fièvre, altération de l'état général). La cicatrisation totale peut prendre plusieurs jours, voire semaines. La prévalence des formes anales est en augmentation chez les hommes, liées à HSV-2 essentiellement. Il existe aussi des porteurs asymptomatiques et contagieux pour le(les) partenaire(s).

Diagnostic

Il est essentiellement clinique. Une PCR sur écouvillon peut être réalisée dans les formes douteuses, pour éventuellement déterminer le type viral.

Traitement et surveillance

Les primo-infections sont traitées par valaciclovir à la posologie de 500 mg, 2 fois par jour, pendant 10 jours. La posologie peut être augmentée à 1 000 mg, 2 fois par jour, sur les 5 premiers jours chez les immunodéprimés. Les récurrences se traitent à la même posologie sur 5 jours.
Un traitement préventif peut être proposé à partir de 6 récurrences annuelles à la posologie de 500 mg par jour (voire 250 mg, soit la moitié d'un comprimé, 2 fois par jour), initialement pour 6 mois, puis à ré-évaluer en fonction de l'efficacité clinique.

VHC

Le VHC n'est pas une infection acquise exclusivement par contact sexuel, mais certains comportements sexuels (pénétrations anales traumatiques) ou prises de drogues sont associés à un sur-risque d'acquisition. Une augmentation de l'incidence des hépatites C sexuelles aiguës est observée, particulièrement chez les HSH, indépendamment du statut VIH, notamment chez les usagers de PrEP. Cette augmentation est principalement liée aux pratiques sexuelles à risque : pénétrations anales non protégées – pas nécessairement traumatiques. En effet, il est rapporté dans la littérature des sécrétions de VHC non seulement rectales [12], mais aussi dans le liquide séminal [13] de personnes infectées. S'y associent aussi des facteurs de risque comportementaux

désormais bien décrits comme le *slam* et le *fist fucking* (ou *fisting*, pénétration anale avec un poing). Le *slam* correspond à l'injection intraveineuse de drogues dites récréatives (nouvelles drogues de synthèse, cathinones) dans un contexte sexuel. Le risque de se contaminer est ici double, à la fois lors d'erreurs de manipulation et d'échanges de seringues, mais aussi lors de pratiques plus traumatiques comme le *fisting*, facilitées par la désinhibition induite par les produits injectés (cercle vicieux de la contamination). Le *fisting* pratiqué sans gants peut être à l'origine de rapports sanglants et donc d'une transmission virale.
L'autre problématique des hépatites C acquises par voie sexuelle est le taux élevé de ré-infection (jusqu'à 25 % à 3 ans dans certaines séries). Ceci peut être amélioré par un dépistage plus rapproché des recontaminations (mesure de l'ARN VHC plasmatique tous les 3 mois chez les personnes à très haut risque, associée à un traitement anti-VHC de toute hépatite C sexuelle aiguë) pour diminuer le risque de transmission virale. Il existe des groupes de personnes dont la sexualité fonctionne en petits réseaux (*sexual networks*), ce qui a bien été démontré sur un plan virologique par la mise en évidence de *clusters* avec un même génotype viral ; ces situations favorisent les recontaminations si la personne source n'est pas rapidement traitée. Un gros travail de prévention est nécessaire vis-à-vis de cette problématique émergente et bien décrite dans différents pays européens (Pays-Bas, France).

IST bactériennes

Chlamydia trachomatis [14]

Agent pathogène

Il s'agit d'une bactérie intracellulaire obligatoire. Le traitement doit donc faire appel à des antibiotiques à bonne diffusion tissulaire, comme les cyclines et les macrolides. Il existe différents biovars et génotypes de *C. trachomatis* décrits dans le *tableau 1* [15]. Cette bactérie a un tropisme marqué pour les cellules des épithéliums génitaux, rectaux et oculaires.
L'inflammation initiale fait place à une réaction fibreuse qui est source de séquelles et de complications, comme la stérilité tubaire post-IGH.

Tableau 1 Présentation clinique des différents biovars et génotypes de *C. trachomatis*

Biovars et génotypes	Réservoir	Maladies
Deux biovars (classification selon caractéristiques pysiologiques) **et 18 génotypes** (classification selon caractéristiques antigéniques) : – **Biovar « trachoma »** incluant les génotypes : • A, B, Ba, C • D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K – **Biovar « LGV »** incluant les génotypes L1, L2, L2a, L3	Strictement humain	– **Trachome endémique :** génotype A à C – **Conjonctivites, infections néonatales, ano-génitales :** génotypes D à K – **LGV :** génotypes L1 à L3

LGV : lymphogranulomatose vénérienne.

Épidémiologie

Dans les pays industrialisés, *C. trachomatis* est l'agent bactérien le plus fréquemment identifié dans les IST. Son incidence ne cesse d'augmenter dans les deux sexes, en partie grâce à l'amélioration des méthodes et des stratégies de dépistage. En France en 2012, le nombre de nouvelles infections était évalué à 77 000 cas, soit une incidence de 257/100 000 habitants de 15-49 ans ; et, en 2016, 267 097 cas ont été diagnostiqués, 491/100 000 habitants > 15 ans, soit un nombre total de diagnostics plus de 3 fois supérieur en 4 ans [2]. La prévalence en population générale est estimée à 1 à 3 %, et elle est plus élevée dans la population consultant dans certains centres à vocation de dépistage où elle peut dépasser 10 % (centres d'orthogénie par exemple).
Sur un plan épidémiologique, trois points importants sont à relever :
- la majorité des cas concerne des jeunes femmes, âgées de 15 à 24 ans ;
- les infections ano-rectales augmentent chez les HSH ;
- la majorité des infections sont asymptomatiques.

Les facteurs de risque d'infection à chlamydia, récemment publiés par la Haute Autorité de santé française, sont : le multipartenariat (au moins deux partenaires dans l'année), le changement récent de partenaire, des individus ou partenaires diagnostiqués avec une autre IST, des antécédents d'IST, le fait d'être HSH, les personnes en situation de prostitution, ou bien après un viol [16]. Parmi les autres facteurs de risque figurent l'âge < 25 ans, le célibat, la prise d'une contraception et la présence d'une autre IST.

Clinique

- Infections ano-génitales liées aux génotypes D à K

Chez la femme, la cervicite asymptomatique peut être à l'origine d'une IGH se compliquant parfois de stérilité et de grossesse extra-utérine. Sont aussi décrites des pelvipéritonites, avec une forme particulière appelée syndrome de Fitz-Hugh-Curtis, correspondant à une péritonite localisée avec péri-hépatite.
Chez l'homme, l'urétrite et l'orchi-épididymite à chlamydia ont déjà été décrites, de même que les rectites « non-L », ces dernières étant plus fréquentes chez les HSH.

- Lymphogranulomatose vénérienne (LGV)

Initialement décrite sous le nom de maladie de Nicolas-Favre, elle touchait la sphère génitale et était très répandue en Asie. Actuellement, c'est la forme rectale qui prédomine en Europe (et le reste du monde), quasi exclusivement chez des HSH, majoritairement VIH+ (cf. *§ « Conduite à tenir devant une rectite »*). Après une période d'incubation de quelques jours, la maladie évolue classiquement en trois phases :
- primaire, avec atteinte cutanéo-muqueuse fugace ;
- secondaire, avec atteinte ganglionnaire ;
- tertiaire, formes tardives, avec lésions destructrices et fibrose, sources de complications en l'absence de traitement (sténose rectale, lymphœdème).

Les infections à *C. trachomatis* de génotype L extra-rectales sont aussi décrites en Europe [17].

• Arthrites réactionnelles

Elles sont classiquement décrites, même si en pratique elles sont rares. Il faut y penser face à un jeune patient à risque avec oligo-arthrite des grosses articulations, l'infection initiale à *C. trachomatis* pouvant être passée inaperçue [18].

Diagnostic

Il repose uniquement sur la biologie moléculaire avec les TAAN. La sérologie n'a aucun intérêt pour le diagnostic des IGB, ni pour la surveillance d'une IGH sous traitement [19].

Traitement et surveillance

En 2019, il repose essentiellement sur l'utilisation de la doxycycline, avec une durée fonction du type d'infection. Les cyclines ont supplanté l'azithromycine en raison d'une meilleure diffusion au niveau rectal, une moindre sélection de mycoplasmes résistants aux macrolides et une meilleure efficacité dans les infections ano-rectales. La posologie est de 200 mg/j pour une durée de :

- 7 jours : IGB non compliquées, rectites « non-L » ;
- 10 jours : IGH, orchi-épididymites ;
- 21 jours : LGV (exceptionnelles prostatites).

Neisseria gonorrhoeae

Agent pathogène – Épidémiologie

Il s'agit d'un cocci à Gram négatif, diplocoques, en « grain de café », intracellulaire ou extracellulaire. La transmission est strictement humaine, par voie sexuelle ou verticale (mère-enfant). En France, et dans le reste de l'Europe, l'incidence des infections gonococciques ne cesse d'augmenter depuis la fin des années 1990. Cette augmentation d'incidence est particulièrement constatée :

- depuis la fin des années 2000 avec l'avènement des TAAN, techniques bien plus sensibles que la culture ;
- chez les HSH, par rapport aux hétérosexuels hommes ou femmes, sauf dans les régions ultra-marines françaises où les diagnostics sont plus nombreux chez les femmes que chez les hommes [20].

Concernant l'épidémiologie de la résistance, elle est plutôt rassurante à l'échelon européen et français actuellement. En effet, après avoir décrit des souches de gonocoque multi-résistantes (notamment intermédiaires ou résistantes à la ceftriaxone et résistantes aux fluoroquinolones), les dernières données montrent une diminution des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les céphalosporines de 3e génération (C3G), grâce à une utilisation plus large de la ceftriaxone au détriment du céfixime. En 2017, en France, il faut noter que 40 % des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine et une seule souche était résistante à la ceftriaxone.

Clinique

• Chez l'homme : après une incubation de quelques jours (2 à 7 jours), l'homme présentera plus souvent des symptômes que la femme :

- urétrite : douleurs, écoulement purulent ;
- prostatite ;
- orchi-épididymite.

• Chez la femme, l'infection est asymptomatique dans au moins 2/3 des cas. Lorsqu'elle est symptomatique elle présente :
– cervicite : col inflammatoire, leucorrhées ;
– IGH avec salpingite et endométrite, voire abcès tubo-ovarien et péritonite.
• Dans les deux sexes :
– ano-rectite : asymptomatique dans 2/3 des cas ;
– oro-pharyngite : quasiment toujours asymptomatique ;
– conjonctivite : rare ;
– gonococcie disséminée : atteinte articulaire, cutanée, autres (endocardite), dont le pronostic peut être sombre en l'absence de prise en charge rapide et adaptée.

Diagnostic

• Examen direct : il est surtout utile pour les urétrites masculines et les cervicites sur prélèvement endo-cervical.
• Culture : elle manque de sensibilité mais reste l'examen de référence, elle permet surtout d'obtenir l'antibiogramme, utile pour l'adaptation du traitement et la surveillance de l'évolution des résistances.
• TAAN : ces méthodes ont révolutionné le diagnostic de ces infections à bactéries dites fragiles. Elles présentent des avantages : elles sont adaptées à tous les types de prélèvements (urine, pharynx, anus), elles détectent des bactéries non viables, permettent le dépistage en duplex avec chlamydia, le délai de rendu est plus court que la culture, ce sont des méthodes automatisées et adaptées au dépistage (1er jet d'urine, auto-prélèvement vaginal, anal et pharyngé). Mais elles présentent aussi des inconvénients : pas d'antibiogramme possible et milieu de transport pour TAAN inadapté à la culture.

Traitement et surveillance

C'est une urgence médicale, surtout pour les formes symptomatiques (contagiosité et gravité des complications en cas de dissémination). La durée du traitement est variable selon la forme clinique :
– urétrite et cervicite : monoprise (*tableau 2*) ;
– formes compliquées ou disséminées : traitement plus prolongé (au moins 7 jours).

La molécule de référence reste la ceftriaxone en dose unique dans la majorité des cas. La posologie recommandée en France est de 500 mg, *IM* ou *IV*. Cet antibiotique permet aussi d'éradiquer les infections pharyngées et anales. La ciprofloxacine, vu les données de résistance, ne peut constituer un traitement probabiliste de 1re intention. Pour les autres options thérapeutiques, voir le *tableau 2*.
Les recommandations françaises [5], assez anciennes, méritent quelques commentaires :
– la spectinomycine n'est plus commercialisée en France, remplacée par la gentamicine ;
– le céfixime (dose unique à 400 mg, par voie orale) ne doit pas être retenu pour le traitement des infections basses non compliquées à gonocoque pour diverses raisons (augmentation des CMI notées avec ce traitement sur les données européennes, moins bon profil PK/PD par rapport aux C3G parentérales).

Enfin, les recommandations anglo-saxonnes prônent la bithérapie ceftriaxone (250 mg *IM*) + azithromycine (1 g en dose unique). Cependant, la posologie choisie de ceftriaxone

est trop faible et risque aussi de faire émerger des gonocoques avec des CMI plus élevées à la ceftriaxone. Ensuite, l'ajout d'azithromycine pour justement prévenir les échecs thérapeutiques et les augmentations des CMI est désormais critiquable, en raison d'un nombre croissant de gonocoques intermédiaires ou résistants à cet antibiotique ; et, de plus, les prescriptions déraisonnées d'azithromycine induisent une augmentation de la résistance des mycoplasmes et notamment *M. genitalium*.
Enfin, il ne faut pas oublier la consultation de suivi à J7 systématique pour les infections symptomatiques, ou à J3 si l'évolution clinique est défavorable [5].

Tableau 2 Antibiothérapie probabiliste des urétrites et cervicites selon l'agent infectieux

Agent	Traitement	
	Première intention	Alternative
Gonocoque	Ceftriaxone 500 mg *IM* ou *IV*, DU	Gentamicine[1] 240 mg *IM* ou *IV*, DU Ciprofloxacine[2] 500 mg *PO*, DU
Chlamydia trachomatis	Doxycycline 200 mg/j *PO*, 7 j	Azithromycine 1 g *PO*, DU
Mycoplasma genitalium[3]	Azithromycine *PO*, 500 mg J1, puis 250 mg J2-J5 (dose totale : 1,5 g)	Moxifloxacine 400 mg/j *PO*, 7 j
Trichomonas vaginalis	Métronidazole 2 g *PO*, DU Tinidazole 2 g *PO*, DU Secnidazole 2 g *PO*, DU	

IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PO : per os ; DU : dose unique.
[1] À proposer si contre-indication aux bêta-lactamines.
[2] Sous couvert d'une culture avec sensibilité aux fluoroquinolones confirmée.
[3] Sous couvert d'une sensibilité aux macrolides sur test génotypique. En cas de résistance, la moxifloxacine devient le traitement de 1re intention.

Syphilis

Agent pathogène

Il s'agit d'un spirochète, bactérie spiralée, *Treponema pallidum* subsp. p*allidum*. Cette bactérie est proche d'autres bactéries à l'origine des tréponématoses non vénériennes, comme *T. pallidum* subsp. *pertenue* (pian), *T. pallidum* subsp. *endemicum* (bejel), *T. carateum* (pinta) [21]. C'est une bactérie strictement humaine, transmise par contact direct (avec des cas de transmission verticale mère-enfant toujours très fréquents dans certaines régions du monde). La syphilis est très contagieuse, notamment de muqueuse à muqueuse (la fellation non protégée est une voie reconnue et fréquente de contamination). Enfin, *T. pallidum* est une bactérie non cultivable dans les conditions de laboratoire et pour laquelle il n'y a pas d'antibiogramme (recherche éventuellement de mutations de résistance par biologie moléculaire).

Épidémiologie

La syphilis reste un problème majeur de santé publique dans le monde : sa fréquence est en augmentation depuis le début des années 2000. Sa gravité réside dans les risques de séquelles (neurologiques, syphilis congénitales) ; elle est à l'origine d'une augmentation du risque de transmission du VIH.

En France, elle prédomine nettement chez les HSH : ils représentent plus de 80 % des cas de syphilis précoces, dont un tiers sont infectés par le VIH [20].

Clinique

- Classification

Elle est surnommée « la grande simulatrice », tant ses présentations cliniques peuvent être diverses.
On parle désormais de syphilis précoce quand l'évolution est inférieure à 1 an (par rapport au 1er jour du chancre) et, dans les autres cas, de syphilis tardive. Cette classification est intéressante pour plusieurs raisons : les syphilis précoces sont les plus riches en tréponèmes et les plus contagieuses (particulièrement lors du chancre), le traitement sera plus simple avec une seule injection. En l'absence de symptômes et si l'on dispose d'une sérologie antérieure de moins d'un an négative, on parle de syphilis latente précoce. La neuro-syphilis est désormais une entité à part qui peut apparaître à tous les stades sauf au stade primaire. La syphilis congénitale (qui n'est pas à proprement parler une IST) ne sera pas abordée ici.

- Syphilis précoce

Syphilis primaire : après une incubation d'environ 3 semaines, elle associe chancre, toujours présent mais pas toujours visible, et adénopathie(s). Les caractéristiques du chancre (*figure 1*) sont : le plus souvent unique (mais parfois chancres multiples), induré, indolore, à fond propre et superficiel. Il guérit spontanément en 2 semaines.
Syphilis secondaire : elle succède à une syphilis primaire non traitée. Elle est inconstante (~ 1/3 des patients), apparaissant dans les 6 semaines après le chancre (maximum 1 an après), avec deux floraisons :

– 1re floraison : roséole (très discrète) ;
– 2nde floraison : syphilides cutanées maculo-papuleuses, parfois squameuses, polymorphes, prédominant sur le tronc (*figure 2*), avec classiquement macules palmo-plantaires (*figure 3*). Elles ne sont contagieuses que si elles sont excoriées, érosives ou ulcérées. Peuvent s'associer plaques muqueuses (plaques fauchées de la langue par exemple) ou alopécie (cuir chevelu, queue des sourcils). D'autres manifestations sont possibles : fièvre (surtout chez les PVVIH très immunodéprimés), adénopathies, ostéo-arthrites et hépatite.

Figure 1 Chancre du gland

© *Charles Cazanave, Bordeaux*

Figure 2 Syphilides thoraciques chez un PVVIH

© Charles Cazanave, Bordeaux

Figure 3 Syphilides palmo-plantaires chez un PVVIH

© Charles Cazanave, Bordeaux

© Charles Cazanave, Bordeaux

• Syphilis tardive

Elle regroupe l'historique syphilis tertiaire et les syphilis latentes tardives. Ses manifestations sont souvent la conséquence d'une réaction immunologique granulomateuse autour des tréponèmes, qui peut provoquer des manifestations cliniques (gommes) sur la peau, les muqueuses et tous les viscères (aorte, atteinte du système nerveux). La syphilis tertiaire est rarissime et a quasiment disparu dans les pays développés, mais elle peut encore se rencontrer dans des zones où le dépistage n'est pas aussi étendu et systématique. Elle associe plusieurs types de manifestations cliniques :

- manifestations cutanées : nodules à disposition annulaire (diagnostics différentiels : tuberculose, sarcoïdose, lupus, leishmaniose…) et des gommes (nodules hypodermiques, pouvant se ramollir et s'ouvrir à la peau) ;
- manifestations muqueuses : gommes (cavité buccale, palais, muqueuse nasale) ;
- manifestations cardiovasculaires : insuffisance aortique, anévrisme de l'aorte thoracique…

• Neuro-syphilis

Les neuro-syphilis symptomatiques peuvent être :

- précoces : méningite, atteinte des paires crâniennes, formes ophtalmologiques de plus ou souvent décrites ;
- tardives (rarissimes) : autres signes neurologiques.

Les manifestations neurologiques sont diverses :

- méningite syphilitique (parfois chronique), souvent associée à une atteinte vasculaire : méningo-vascularite ;
- parfois associée à une atteinte parenchymateuse (surtout dans les formes tardives) : lobes frontaux (paralysie générale), cordons postérieurs (tabès).

Les complications neurologiques, multiples, sont devenues exceptionnelles : atteinte radiculaire, paralysie des paires crâniennes, AVC, myélites, troubles de la mémoire, voire démence.

Les atteintes ophtalmologiques sont aussi multiples :

- baisse de l'acuité visuelle (BAV) ;
- uvéite syphilitique (antérieure isolée ou étendue au segment postérieur dans > 60 % des cas) ;
- rétinite (avec dans < 10 % des cas une névrite optique) ;
- abolition des réflexes photomoteurs avec conservation du réflexe d'accomodation/convergence (signe d'Argyll-Robertson) : classique, accompagné d'une anisocorie et/ou myosis.

L'atteinte ophtalmologique représente en Europe occidentale un mode très fréquent de diagnostic de neuro-syphilis, concomitamment à une infection VIH. Toute BAV inexpliquée chez un jeune homme, ce d'autant qu'il est HSH, doit faire penser à une syphilis et conduire à prescrire sérologies syphilis et VIH.

Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement indirect et repose sur la sérologie. La sérologie syphilis (croisant avec tréponématoses non vénériennes) repose actuellement sur deux types de tests.

• Tests tréponémiques dits spécifiques
– TPHA (*T. pallidum Haemagglutinin Assay*) : technique manuelle ;
– tests immunoenzymatiques (ELISA, EIA) : techniques automatisées, très sensibles,
– FTA-abs : technique obsolète.

• Tests non tréponémiques
– VDRL (*Veneral Diseases Resaerch Laboratory*) : technique manuelle ;
– RPR (*Rapid Plasma Reagin*).

La nomenclature française recommande de réaliser dans un 1er temps un test tréponémique – très sensible, mais peu spécifique – suivi d'un test non tréponémique quantitatif pour confirmer le diagnostic et surtout ensuite suivre l'évolution sous traitement. Des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) existent et sont surtout intéressants pour les personnes sans antécédent de syphilis, leur positivité orientant vers un primo-diagnostic de syphilis. Le diagnostic direct par microscope à fond noir sur frottis de lésion est abandonné. La PCR peut être utile dans certains diagnostics complexes, notamment dans les formes neurologiques.
Le diagnostic de neuro-syphilis est assez facile face à une forme ophtalmologique aiguë avec une sérologie positive. Dans les autres cas, une ponction lombaire reste recommandée. La positivité du test tréponémique sur liquide cérébro-spinal est indispensable, mais elle ne confirmera le diagnostic (diffusion passive d'anticorps possible) ; en revanche, la positivité d'un test non tréponémique signera le diagnostic.

Traitement et surveillance

• Principe
Le dogme thérapeutique repose sur plusieurs points :
– la nécessité d'un taux de pénicilline sérique tréponémicide (0,018 mg/L) ;
– une durée de traitement devant couvrir une période de 7 à 10 jours minimum, car la division des tréponèmes est lente (~ 30 h) ;
– le tréponème reste toujours très sensible à la benzathine benzylpénicilline G (BPG) et les autres antibiotiques sont moins efficaces (tétracyclines, macrolides, avec des cas de résistance acquise décrits) ;
– des taux tréponémicides sont rarement atteints dans le LCS avec la BPG.

Pour toutes ces raisons la BPG est le traitement de référence : administrable en 1 seule injection le plus souvent (observance garantie), pour un coût faible et une efficacité démontrée sur de grandes séries.

• En pratique
Les différentes modalités thérapeutiques sont résumées dans le *tableau 3*. En alternative, pour les syphilis précoces, peut être discutée une C3G parentérale, comme la ceftriaxone, notamment lors des périodes de pénurie de BPG chez des patients ayant une contre-indication aux cyclines. Certains auteurs proposent aussi la ceftriaxone pour les neuro-syphilis (et notamment les formes ophtalmologiques), à la posologie de 2 g par jour IV pendant 14 jours [22]. Cette molécule pourrait aussi permettre un relais à la pénicilline G intraveineuse dans des formes neurologiques peu graves et simplifier le retour à domicile des patients. L'azithromycine a aussi été évaluée dans les syphilis précoces, à la posologie de 2 g *per os* en dose unique ; mais des échecs cliniques et

microbiologiques (mutations ARNr 23S) ne permettent pas de positionner cette molécule dans l'arsenal thérapeutique.

Tableau 3 Traitement antibiotique de la syphilis

	Syphilis précoce	Syphilis tardive	Neuro-syphilis[3]	Remarques
BPG	**2,4 M UI, 1 *IM***	**2,4 M UI, 3 *IM*** à 1 semaine d'intervalle		1er choix pour les syphilis précoces et tardives
Doxycycline[1]	100 mg × 2/j, *PO*, 14 j	100 mg × 2/j, *PO*, 28 j		CI : < 8 ans, grossesse
Pénicilline G *IV*	-	-	20 M UI/j, 14 j	La pénicilline G injectable à la seringue électrique reste le traitement initial de référence
Ceftriaxone[2]	1 g/j, *IM* ou *IV*, 8 à 10 j	500 mg/j, *IV*, 28 j	2 g/j, *IV*, 14 j	Alternative peu documentée (notamment dans la phase initiale des neuro-syphilis), spectre large, demi-vie plus courte que la BPG

BPG : benzathine pénicilline G. UI : unités internationales. CI : contre-indication. IM : intramusculaire. IV : intraveineux. PO : per os.
***En gras :** les traitements de référence pour chaque entité clinique.*
[1] En 2e intention en cas d'allergie connue à la pénicilline ou bien chez les patients avec CI aux IM (AVK par exemple).
[2] En 3e intention dans les syphilis précoces et tardives en cas d'allergie à la pénicilline et de CI aux tétracyclines.
[3] En cas d'allergie aux bêta-lactamines : envisager une désensibilisation.

- Surveillance

Sur le plan clinique, chancre et éruption disparaissent en quelques jours. Dans le cas contraire, il faut envisager un autre diagnostic ou une co-infection non prise en compte. La surveillance sera surtout sérologique avec un VDRL à 3, 6, 12 et 24 mois. Le succès thérapeutique sera évalué à M6 sur une baisse du VDRL d'un facteur 4, soit 2 dilutions (ex : si VDRL à 128 à la prise en charge, il devra être ⩽ 32 à 6 mois). Une ré-ascension significative du VDRL (au moins 2 dilutions) durant le suivi témoigne d'une recontamination. Le test tréponémique restera positif souvent toute la vie (cicatrice sérologique), surtout avec les tests EIA.

Mycoplasma genitalium [23]

Agent pathogène

Il existe deux genres au sein des mycoplasmes uro-génitaux, le genre *Mycoplasma* avec deux espèces (*M. genitalium* et *M. hominis*) et le genre *Ureaplasma* avec deux espèces différentes (*U. urealyticum* et *U. parvum*). Le seul agent pourvoyeur d'IST reconnu au sein de ces mycoplasmes est *M. genitalium* **[8]** et ce sera le seul abordé ici. Il s'agit de la plus petite bactérie capable de réplication autonome, sans paroi, d'où sa résistance aux antibiotiques agissant à ce niveau. Il s'agit d'une bactérie extra-cellulaire, potentiellement

intra-cellulaire, qui se comporte un peu comme *C. trachomatis* sur le plan physiopathologique, avec cependant moins de conséquences gynécologiques décrites à ce jour.

Épidémiologie

En population générale, la prévalence de *M. genitalium* est de 1 à 3 %, avec une grande majorité d'infections asymptomatiques. Dans les cliniques de santé sexuelle, cette prévalence est très variable et peut atteindre 30 à 40 % dans les populations à plus haut risque.
M. genitalium est l'agent le plus fréquemment en cause dans les urétrites non gonococciques (5 à 20 % des cas). Il représente aussi 20 à 25 % des urétrites non gonococciques non chlamydiennes et la 2e cause d'urétrites non gonococcique après *C. trachomatis*. Il serait responsable d'un tiers des urétrites persistantes et/ou récurrentes.
La prévalence de la résistance est élevée (17 % en France en 2014), voire très élevée chez certaines populations (> 50 % chez les HSH en France [24]), et le risque est majoré par la prescription d'azithromycine 1 g en dose unique. La résistance à la moxifloxacine est aussi en augmentation (environ 6 % en France en population générale et plus élevée en Asie du Sud-Est).

Clinique

- Infections génitales basses (IGB)

M. genitalium est à l'origine d'urétrites aiguës ou récidivantes de l'homme. Chez la femme, il est responsable de cervicites ; mais, surtout l'infection à *M. genitalium* augmenterait le risque d'acquisition du VIH.

- Infections génitales hautes (IGH)

M. genitalium peut être responsable de certaines orchi-épididymites aiguës et prostatites. Chez la femme, il est responsable d'IGH et il faut savoir le rechercher car le traitement diffèrera (cf. *§ « Conduite à tenir devant une IGH féminine »*).

- Rectites

Elles sont rarement symptomatiques (douleurs, écoulement), le plus souvent asymptomatiques.

Diagnostic

La détection de *M. genitalium* fait appel à une TAAN, la culture est impossible. Sa recherche est recommandée seulement chez les personnes symptomatiques. Chez l'homme, elle se fait sur 1er jet d'urine en cas d'urétrite non gonococciques non chlamydienne ou bien en présence d'une urétrite récidivante et/ou résistante à un traitement antibiotique de 1re ligne. La recherche systématique de *M. genitalium* chez des personnes asymptomatiques (y compris à haut risque sexuel) n'est plus recommandée par diverses sociétés savantes [6,20], car elle est à l'origine d'un grand nombre de prescriptions d'antibiotiques, potentiellement inducteurs d'une augmentation de la résistance de cette bactérie aux macrolides. Si le résultat de la TAAN est positif, la recherche génotypique d'une résistance aux macrolides est recommandée avant traitement antibiotique.

Traitement et surveillance

Se référer au *tableau 2* pour les infections génitales non compliquées (urétrites et cervicites).
Se référer aux paragraphes « Conduite à tenir devant une IGH féminine » ou « Conduite à tenir devant une rectite » pour les autres cas. Il est recommandé de réaliser un contrôle de l'éradication 5 semaines après le début du traitement.

IST tropicales

Trichomonose

La trichomonose est une IST parasitaire due à *T. vaginalis*, protozoaire flagellé, à réservoir strictement humain [25]. Elle représente l'IST non virale la plus fréquente dans le monde, touchant particulièrement les femmes en Afrique subsaharienne et à moindre échelle dans les Caraïbes. Son incubation est de quelques jours à quelques semaines.
Chez la femme, *T. vaginalis* est responsable de vaginite et à l'origine de leucorrhées purulentes et spumeuses, souvent associées à un prurit intense. Dans 20 % des cas, l'infection est asymptomatique.
Chez l'homme, l'infection est majoritairement asymptomatique, plus fréquente chez les hétérosexuels. Sa responsabilité dans les urétrites varie selon les régions du monde et l'origine ethnique, de 15 à 20 % dans certaines études américaines (particulièrement chez les Afro-américains), à moins de 5 % des urétrites en France ou en Angleterre.
Le diagnostic se fait à l'examen direct, réalisé rapidement après le prélèvement d'un écoulement où est observé le parasite mobile à l'état frais. Sur une coloration sur frottis, le diagnostic est plus complexe. Enfin, la sensibilité diagnostique peut être améliorée par des TAAN (prélèvement vaginal ou 1er jet d'urine chez l'homme), souvent réalisées en multiplex avec *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*.
Le traitement en dose unique est présenté au *tableau 2*. Le traitement du partenaire doit être systématique.

Chancre mou

Le chancre mou ou chancrelle est dû à *Haemophilus ducreyi*. C'est une IST plus fréquente en Afrique subsaharienne et en Amérique latine, et chez les hommes. Son incubation est courte (maximum 1 semaine). *H. ducreyi* est responsable de petites papules qui se transforment en ulcérations douloureuses, non indurées (*tableau 4*), avec une adénopathie très inflammatoire qui va former une fistule (un peu comme dans la LGV génitale). Un érythème noueux peut s'observer exceptionnellement. Le diagnostic se fait par culture.
Le traitement en dose unique comporte soit azithromycine 1 g *per os*, soit ceftriaxone 250 mg *IM*.

Donovanose

Elle est due à *Klebsiella granulomatis* (ex *Calymmatobacterium granulomatis*), contracté en zone tropicale (notamment en Amérique du Sud et en Guyane française).
L'incubation est longue, en moyenne 1 mois. La donovanose se présente sous la forme d'une papule ou d'un nodule indolore, d'aspect granulomateux, situé essentiellement

au niveau des organes génitaux externes (peau plus que muqueuse) ou au niveau inguinal. Cette lésion laisse place à une ulcération framboisiforme, à fond propre, bourgeonnante et saignante (*tableau 4*) qui pourrait évoquer un chancre syphilitique ou une leishmaniose génitale, surtout si elle est diagnostiquée en Amérique du Sud (*figure 4*). Il n'y a pas vraiment d'adénopathie satellite, mais une diffusion sous-cutanée de contiguïté. Le diagnostic peut être fait sur un frottis de la lésion objectivant, après coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG), des corps de Donovan intra-macrophagiques [26].
Le traitement de 1re intention est l'azithromycine, classiquement à 500 mg/j pendant 7 jours ; des schémas en dose unique à 1 g d'azithromycine ont été proposés [26]. L'alternative est l'ofloxacine à 400 mg par j en 2 prises pour 21 jours.

Figure 4 Donovanose du frein

Lésion framboisiforme et végétante chez un jeune homme séronégatif guyanais
© Charles Cazanave, Bordeaux.

Étiologies des ulcérations muqueuses

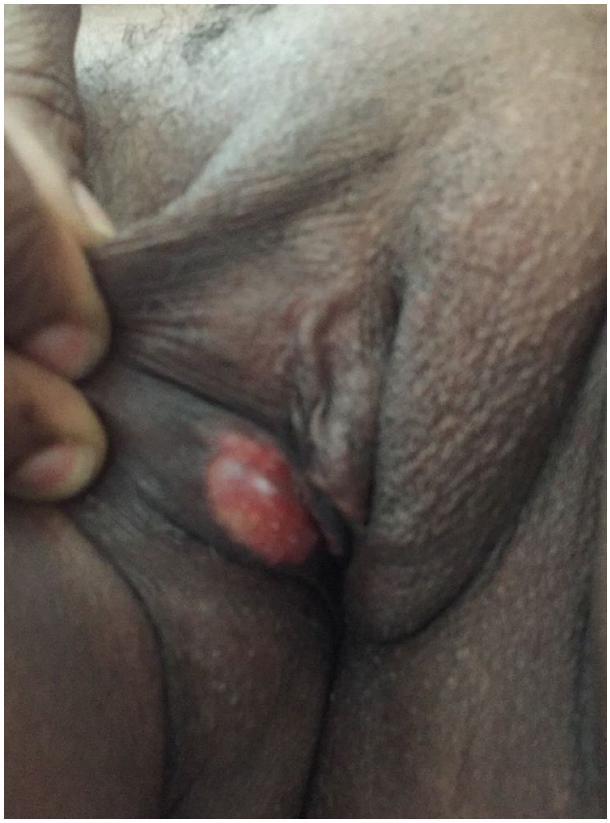
Les érosions et ulcérations muqueuses correspondent à une perte de substance, l'ulcération étant, sur un plan anatomo-pathologique, plus profonde que l'érosion. Les différentes ulcérations muqueuses sont ici regroupées sous le même diagnostic syndromique car elles partagent souvent les mêmes étiologies, avec cependant quelques différences entres les ulcérations génitales/anales et orales.

Ulcérations génitales et anales

Les causes infectieuses sont les plus nombreuses, en particulier pour les IST, et sont résumées dans le *tableau 4*. Les ulcérations génitales s'accompagnent fréquemment d'adénopathies inguinales palpables, alors que pour les ulcérations rectales, les adénopathies sont souvent profondes et pelviennes, et non palpables à l'examen clinique. Les deux principales étiologies infectieuses à évoquer sur des ulcérations muqueuses génitales et anales sont HSV (plutôt de type 2) et syphilis. Toute ulcération génitale ou anale inexpliquée et sans fièvre doit faire de principe évoquer ces deux diagnostics. La différence étant le caractère douloureux : l'herpès est (très) douloureux (particulièrement en cas de primo-infection herpétique), alors que l'ulcération syphilitique (chancre ou plaques muqueuses) est classiquement indolore. Devant des ulcérations anales avec

écoulement glairo-sanglant et ténesme (cf. *infra*), il faut évoquer la forme rectale émergente de LGV, liée au génotype L (L2 et son variant L2b) de *C. trachomatis*, répandue en Europe depuis 2003 [17]. D'autres étiologies infectieuses plus rares sont évoquées dans le *tableau 4* et décrites dans le paragraphe sur les IST tropicales.
Il faut prêter attention aux diagnostics différentiels complexes des ulcérations génitales, notamment chez les PVVIH très immunodéprimés où des tableaux profus ou très douloureux peuvent exister comme sur la *figure 5* illustrant une errance diagnostique : ont été successivement évoquées une syphilis, une aphtose puis une dermatose tropicale, pour finalement retenir un herpès génital chronique à HSV-2. De mêmes, des ulcérations anales chroniques à CMV (cytomégalovirus) ont été décrites chez les PVVIH très immunodéprimés.
À côté des étiologies infectieuses existent, plus rarement, des causes non infectieuses : ulcérations caustiques ou mécaniques, maladie de Behçet, tumeurs, toxidermie…

Figure 5 Ulcération génitale chez une femme infectée par le VIH



Il s'agit d'une ulcération chronique et douloureuse chez une femme infectée par le VIH-2 fortement immunodéprimée (CD4 à 30/mm³). Après errance diagnostique, le diagnostic d'herpès chronique à HSV-2 de l'immunodéprimé a été retenu. © Charles Cazanave, Bordeaux.

Tableau 4 Principales étiologies infectieuses d'ulcérations génitales

Agent infectieux	Maladie	Incubation	Lésion et évolution	Adénopathie
Treponema pallidum	Syphilis	3 semaines	Lésion érosive, **indolore**, dure, unique, à bords réguliers, spontanément résolutive	ADP inguinale, décalée de 5 à 10 j
Herpes simplex virus (type 1 ou 2) +++	Herpès	Primo-infection : 2 à 12 j, puis récurrences (incubation plus courte), déclenchées par certaines conditions de stress ou d'immunodépression	Lésions vésiculeuses « en bouquet », précédées d'une sensation de chaleur et de brûlures, **douloureuses**, laissant place à une érosion, guérison spontanée en 1 à 3 semaines (sauf chez l'immunodéprimé)	ADP inguinales, volumineuses parfois et sensibles
Chlamydia trachomatis	LGV	1-3 semaines	Petites ulcérations, **non douloureuses**, spontanément réversibles	Adénite inguinale douloureuse ; fistulisant à la peau, décalée dans le temps (10-30 j)
Haemophilus ducreyi	Chancre mou	1 semaine	Lésions érosives multiples, **douloureuses**, non indurées, aspect muco-purulent	Concomitante, inguinale, douloureuse et purulente
Klebsiella granulomatis	Donovanose	1 mois	Lésion papuleuse, **indolore**, puis ulcération bourgeonnante et saignante	Pas d'ADP à proprement parler, mais diffusions sous-cutanées de contiguïté

ADP : adénopathie ; LGV : lymphogranulomatose vénérienne.

Ulcérations orales

Les étiologies des ulcérations orales sont essentiellement non infectieuses (pathologies dermatologiques), comme les aphtoses ou les toxidermies avec atteinte des muqueuses (penser à cette dernière hypothèse chez un PVVIH sous un nouvel antirétroviral récemment instauré). Existent aussi les érosions/ulcérations liées à HSV (plutôt de type 1 ici) et à la syphilis (évoquées surtout sur le contexte épidémiologique et le caractère indolore).
La *figure 6* illustre également une errance diagnostique chez un jeune HSH « fidèle » : cette ulcération de la lèvre supérieure a été diagnostiquée successivement comme d'origine traumatique puis mycosique et, finalement, il s'agissait d'une syphilis précoce au stade de chancre. Là aussi, le contexte épidémiologique et l'interrogatoire « orienté » doivent permettre de redresser certains diagnostics sans ou avec des examens paracliniques simples.

Figure 6 Ulcération de la lèvre supérieure chez un jeune homme

Ulcération traînante chez un jeune HSH, pour laquelle une syphilis précoce (chancre syphilitique) a été finalement retenue après errance diagnostique. © Charles Cazanave, Bordeaux.

Conduite à tenir devant un écoulement génital (urétrite masculine et cervicite)

L'écoulement génital est le signe qui définit l'urétrite chez l'homme et les leucorrhées chez la femme. Les leucorrhées peuvent se voir en cas de vaginose bactérienne (ou dysbiose vaginale (DV)), de vaginite, de cervicite, voire d'IGH. La DV n'est pas une IST mais pourrait rendre la femme plus réceptive à certaines IST comme, par exemple, l'infection VIH [27]. De plus, chez les femmes à haut risque d'IST présentant une DV associée à des leucorrhées, la recherche de *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* est plus souvent positive [19,28]. La candidose est une autre étiologie infectieuse fréquente de

leucorrhées et n'est pas non plus une IST. À l'inverse, il peut y avoir des cervicites sans leucorrhées (ex : *C. trachomatis*, cervicite très peu symptomatique).
Dans ce paragraphe ne seront abordées qu'urétrite masculine et cervicite, dont les principales étiologies infectieuses restent *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*.

Urétrite masculine

Clinique

L'urétrite est une inflammation de l'urètre qui peut être considérée comme une urgence thérapeutique du fait de sa contagiosité et de ses complications, notamment en cas d'origine gonococcique.
Le diagnostic est essentiellement clinique, avec un écoulement urétral plus ou moins purulent (*figure 7*), survenant en dehors des mictions, douloureux et associé à des brûlures mictionnelles [29]. Le tableau ne doit pas être confondu avec celui d'infection urinaire masculine, tant sont différentes les bactéries en cause et donc les thérapeutiques. Parfois, les signes cliniques sont plus discrets, comme des picotements canalaires ou bien un méat « collé » au sous-vêtement au réveil. On évoquera davantage l'étiologie gonococcique devant un tableau brutal et douloureux, alors qu'un contexte moins violent fera évoquer des bactéries moins virulentes comme *C. trachomatis* et *M. genitalium*. De même, la période d'incubation, par rapport au dernier rapport potentiellement contaminant, est souvent différente, plus courte (2 à 7 jours) pour le gonocoque et plus longue (7 à 10 jours) pour *C. trachomatis* et *M. genitalium*.

Figure 7 Écoulement urétral

Écoulement urétral aigu, plutôt évocateur d'une urétrite gonococcique. © Charles Cazanave, Bordeaux.

Étiologies

N. gonorrhoeae et *C. trachomatis* sont les principaux agents d'urétrites masculines documentées. Il est classiquement décrit la possibilité d'une co-infection par ces deux bactéries, avec une fréquence très variable suivant les séries (10 à 50 %).
M. genitalium est une étiologie d'urétrite non gonococcique non chlamydienne (UNGNC). Les autres causes d'UNGNC sont beaucoup plus rares et/ou discutées,

comme *Ureaplasma urealyticum*. *T. vaginalis* représente moins de 5 % des causes d'urétrite en Europe de l'Ouest et du Nord, mais beaucoup plus dans d'autres zones du monde (Caraïbes, Afrique subsaharienne) du fait d'une écologie vaginale très différente. D'autres pathogènes douteux ou rares, notamment de la flore oro-pharyngée, sont de plus en plus décrits : *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus saprophyticus,* certaines corynébactéries. Enfin, environ 20 % des urétrites masculines sont sans étiologie (causes non infectieuses, causes traumatiques ?).

Diagnostic

La conduite diagnostique va dépendre dans un premier temps de la présence ou non d'un écoulement urétral spontané.
En présence d'un écoulement : un prélèvement de pus peut être réalisé (par le clinicien ou le biologiste) et étalé sur lame (frottis) pour coloration de Gram. La présence de diplocoques à Gram négatif oriente rapidement vers le diagnostic d'urétrite gonococcique. Cet écouvillon, ou mieux un second écouvillon, peut être utilisé pour ensemencer des géloses sélectives pour la recherche en culture de gonocoque, utile pour surveiller l'évolution de la résistance aux antibiotiques. La culture étant moins sensible que les TAAN comme la PCR (*polymerase chain reaction*) ou les méthodes TMA (*transcripted mediated amplification*), il est proposé de compléter le bilan par une TAAN gonocoque et chlamydia (recherche désormais duplexée) sur 1er jet d'urine (à condition de ne pas avoir uriné dans l'heure qui précède pour augmenter la sensibilité de la technique).
En l'absence d'écoulement spontané, une TAAN sur 1er jet d'urine sera directement proposée. Les prélèvements urétraux, assez agressifs et mal vécus par les patients, ne sont quasiment plus proposés. Il est aussi recommandé de rechercher par TAAN *M. genitalium* chez une personne symptomatique [6,7,20,30] ; cependant, la prise en charge ou l'accessibilité de cet examen n'est actuellement pas possible dans tous les pays. La recherche de *M. genitalium* peut être envisagée dans un second temps, lorsque le bilan initial revient négatif ou en cas d'urétrite récidivante ou traînante sous traitement.
Quoi qu'il en soit, une documentation bactériologique est indispensable avant de débuter le traitement antibiotique.

Traitement et surveillance

Les deux principaux agents étant *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*, le traitement probabiliste d'une urétrite doit donc couvrir ces deux bactéries et associer deux antibiotiques, l'un actif sur le gonocoque et le second actif sur le chlamydia (*tableau 2*). Le traitement de référence du gonocoque est la ceftriaxone injectable, celui du chlamydia est désormais la doxycycline sur 7 jours [31], afin de diminuer la pression de sélection sur les mycoplasmes (et autres entérobactéries sexuellement transmises) de l'azithromycine. L'inconvénient de cette stratégie est la fin du « dogme » du traitement minute et un risque de moindre observance, auquel s'ajoute celui de photosensibilisation avec les cyclines.

Cervicite

Clinique

Elle est le plus souvent paucisymptomatique, y compris avec le gonocoque. L'interrogatoire doit préciser les facteurs de risque d'IST qui sont, chez les femmes sexuellement actives, l'âge ⩽ 25 ans, les antécédents d'IST, un nombre de partenaires ⩾ 2 dans l'année, un changement récent de partenaire ou un partenaire diagnostiqué avec une

IST [16]. Le diagnostic clinique est porté sur des leucorrhées et sur un examen gynécologique au spéculum objectivant une inflammation du col, friable, saignant au contact, avec parfois un écoulement plus ou moins purulent selon l'agent infectieux. Sans traitement, le principal risque est la diffusion vers le haut appareil génital.

Étiologies

Les étiologies sont les mêmes que celles des urétrites masculines, avec essentiellement chlamydia et gonocoque. *M. genitalium* est un agent désormais reconnu de cervicite. *T. vaginalis* est davantage un agent de leucorrhées, mais sans réelle cervicite.

Diagnostic

Le diagnostic peut être fait sur un prélèvement endocervical s'il y a pose de spéculum, pour examen direct, culture et amplification des acides nucléiques, ou encore sur un auto-prélèvement vaginal pour les TAAN gonocoque/chlamydia en 1re intention, en y associant si possible la recherche de *M. genitalium* et/ou de *T. vaginalis* si les leucorrhées sont abondantes et spumeuses.

Traitement et surveillance

La même attitude que pour les cervicites sera adoptée (*tableau 2*). La thérapeutique des autres causes de leucorrhées infectieuses non liées aux IST (DV, candidose) ne sera pas abordée ici.

Conduite à tenir devant une infection génitale haute (IGH) féminine

Les IGH regroupent les endométrites, les salpingites, les collections purulentes et les pelvi-péritonites d'origine génitale [32]. Ces infections peuvent être graves et sources de séquelles. Les IGH sont le plus souvent non compliquées, compatibles avec une prise en charge externe. Les IGH compliquées par un abcès tubo-ovarien ou une pelvi-péritonite nécessitent une intervention et ne seront pas abordées ici.

Clinique

Une douleur pelvienne spontanée évoluant depuis plus de 4 jours est présente dans la majorité des cas. L'interrogatoire doit préciser les facteurs de risque d'IGH (IST, manœuvres endo-utérines, post-abortum, post-partum), le type et les modalités d'apparition de la douleur pelvienne, et s'il existe des leucorrhées ou des saignements utérins anormaux. Il faut rechercher les facteurs de risque d'IST (cf. *§ « Épidémiologie des infections à chlamydia »*).
Chez une femme consultant pour des symptômes compatibles avec une IGH, un examen clinique pelvien est recommandé à la recherche d'une douleur annexielle et d'une douleur à la mobilisation utérine.

Diagnostic microbiologique

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium* sont des pathogènes responsables d'IGH. En cas de suspicion clinique d'IGH, des prélèvements de l'endocol (après mise

en place d'un spéculum) sont recommandés afin d'obtenir un diagnostic microbiologique. Lorsque la pose d'un spéculum n'est pas possible, des prélèvements vaginaux peuvent être réalisés [19]. L'objectif des prélèvements microbiologiques est de permettre un examen direct, une culture standard avec recherche de gonocoque et des bactéries vaginales opportunistes (entérobactérie, anaérobies…), avec antibiogramme et TAAN, à la recherche de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* et, si possible, *M. genitalium*. Lorsque le diagnostic d'IGH est évoqué cliniquement, la positivité des résultats microbiologiques sur les prélèvements endocervicaux permet d'affirmer le diagnostic d'IGH. En revanche, leur négativité n'exclut pas le diagnostic d'IGH.

Traitement et surveillance

Ne sera abordé ici que le traitement des formes simples qui peuvent être prise en charge en ambulatoire. Le retard thérapeutique lors d'une IGH est associé à une augmentation des risques ultérieurs de grossesse extra-utérine et d'infertilité tubaire. L'antibiothérapie permet de diminuer le risque de séquelles. Le traitement antibiotique est indiqué dès lors que le diagnostic clinique d'IGH est probable, après réalisation des prélèvements microbiologiques. L'antibiothérapie des IGH prend en compte les bactéries des IST impliquées et les bactéries du microbiote vaginal. En première intention, l'antibiothérapie des IGH non compliquées (selon les dernières recommandations françaises) est la ceftriaxone 1 g, dose unique, par voie *IM* ou *IV*, associée à la doxycycline 100 mg × 2/j et au métronidazole 500 mg × 2/j *per os* pendant 10 jours [32]. En cas d'IGH à *M. genitalium*, le traitement de référence est alors la moxifloxacine 400 mg/j *per os* pendant 10 à 14 jours [8]. Les patientes doivent être revues entre 3 et 5 jours après la prise en charge initiale, afin de vérifier l'évolution clinique, la tolérance, l'observance du traitement et les résultats microbiologiques. En cas d'IGH associée à une IST, le dépistage des autres IST (VIH, hépatite B, syphilis) est recommandé chez la patiente et son(sa)(ses) partenaire(s). Le(la)(s) partenaire(s) doi(ven)t recevoir une antibiothérapie adaptée à l'éventuelle IST identifiée chez la patiente.

Conduite à tenir devant une orchi-épididymite

L'orchi-épididymite correspond à l'inflammation de l'épididyme et du testicule. Les agents causaux peuvent être séparés en trois classes : ceux des IST (essentiellement *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae*, plus fréquents chez les jeunes), ceux des infections urinaires (essentiellement entérobactéries, plus fréquents chez les plus âgés) et, enfin, les agents infectieux « rares » (tuberculose, brucellose, oreillons).

Clinique

Des douleurs scrotales irradiant le long du cordon, soulagées par la suspension du testicule, dans un contexte fébrile constituent la présentation typique. Il faut rechercher les facteurs de risque d'IST, des signes d'urétrites, de prostatite et d'infection urinaire masculine.

Diagnostic

Les examens microbiologiques sont indispensables avec : des TAAN sur 1er jet et un ECBU sur 2e jet d'urine. D'autres recherches peuvent être réalisées en cas de suspicion de causes rares (BK urines, sérologie brucellose et oreillons).

Traitement et surveillance

Lorsqu'une IST est suspectée, le traitement est le même que celui d'une urétrite masculine (bithérapie antibiotique, *tableau 2*).
Dans les autres étiologies, le traitement antibiotique rejoint celui des infections urinaires masculines.
L'évolution sous traitement est le plus souvent favorable ; cependant, sont possibles des complications à court terme (abcès) ou à long terme (formes chroniques, atrophie testiculaire et stérilité en cas d'atteinte bilatérale des oreillons par exemple).

Conduite à tenir devant une rectite

L'écoulement rectal signe le diagnostic de rectite symptomatique. Il existe des rectites infectieuses : infections rectales plus ou moins symptomatiques (autres appellations : ano-rectites, le terme de proctite (anglicisme) est à proscrire), et des rectites non infectieuses : traumatiques, radiques, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin…
Les étiologies bactériennes prédominent avec *N. gonorrhoeae*, suivi de *C. trachomatis*, surtout de génotypes D à K (ou « non-L »).
Ces infections sont particulièrement fréquentes chez les HSH, notamment les PVVIH.
Les facteurs de risque sont essentiellement les rapports anaux non protégés (HSH), la pratique des « douches rectales » fragilisant la muqueuse. Chez les femmes, le tube digestif représente un réservoir connu à *C. trachomatis*. Longtemps oubliées des dépistages, les femmes peuvent aussi présenter des rectites asymptomatiques, même si les rapports anaux ne sont pas rapportés lors de la consultation.

Clinique

Moins fréquentes (1/3 des cas) que les formes asymptomatiques, les rectites se manifestent par des écoulements rectaux plus ou moins abondants et purulents, sans fièvre. Faux besoins/ténesmes, glaires, voire sang et adénopathies doivent plutôt orienter vers une LGV (génotype L de *C. trachomatis*).
Les formes symptomatiques aiguës avec écoulement purulent, sans glaires, sont plutôt d'origine gonococcique. Les formes paucisymptomatiques sont plutôt liées à *C. trachomatis* « non-L ». L'exception est la LGV, avec des symptômes plus bruyants que les rectites « non-L ». Les patients avec LGV sont plus symptomatiques, plus âgés, ont plus souvent une co-infection VIH et une sérologie *C. trachomatis* avec des taux plus élevés (sérologie *C. trachomatis* uniquement utile pour les diagnostics de LGV) que les patients avec des rectites « non-L ». Cependant, de plus en plus de LGV rectales sont paucisymptomatiques. La rectite à *M. genitalium* est habituellement pauci ou asymptomatique.

Diagnostic

Pour le gonocoque, le frottis sur écoulement est inutile car la flore microbienne est trop riche et il est impossible de voir les diplocoques. Les TAAN doivent être privilégiées, y compris sur un auto-écouvillonnage rectal. La culture gonococcique (soit d'emblée ou bien si TAAN +) sur écouvillon adapté pour antibiogramme reste recommandée.
Pour la LGV, le diagnostic repose tout d'abord sur une TAAN. Si celle-ci est positive pour *C. trachomatis*, il faut envoyer l'extrait d'ADN à un centre spécialisé (exemple Centre national de référence des IST bactériennes en France) pour un génotypage.

Pour *M. genitalium*, le diagnostic est uniquement fait par TAAN (parfois multiplexée avec gonocoque et *C. trachomatis*).
D'autres étiologies de rectites existent, notamment des infections virales : HSV essentiellement, avec ulcérations post-vésiculeuses douloureuses, et parfois CMV (chez PVVIH immunodéprimés par exemple ou lors de la primo-infection).

Traitement et surveillance

Rectite non documentée microbiologiquement

Il faut la traiter comme une infection génitale basse non compliquée, avec une bithérapie d'emblée associant ceftriaxone 500 mg en dose unique *IM* et doxycycline 100 mg × 2 par jour pendant au moins 7 jours.

Rectite microbiologiquement documentée

- À gonocoque : en 1re intention ceftriaxone *IM*, en 2nde intention ciprofloxacine 500 mg dose unique, sous réserve d'avoir une sensibilité à l'antibiogramme.
- À *C. trachomatis* : la doxycycline est possiblement supérieure à l'azithromycine dans cette indication [33]. En cas de rectite « non-L », doxycycline 7 jours ; en cas de LGV (y compris asymptomatique), doxycycline au moins 21 jours.
- À *M. genitalium* : prise en charge thérapeutique plus complexe (moindre diffusion des macrolides), guidée par la biologie moléculaire :
  - macrolide-S : azithromycine 1,5 g réparti sur 5 jours (mais risque d'échecs et d'émergence de mutation de résistance [24]) ;
  - macrolide-R : moxifloxacine 400 mg/jour pendant 7 à 10 jours.

Dépistage des IST asymptomatiques

Le dépistage précoce des IST est important pour éviter les complications (stérilité liée à *C. trachomatis* chez la femme) et la transmission. Comme mentionné *supra*, de plus en plus d'IST sont actuellement diagnostiquées à un stade asymptomatique, y compris le gonocoque qui était classiquement associé à des infections très symptomatiques ; ceci est vrai pour les urétrites, moins vrai pour les infections oro-pharyngées et rectales.
Chez les HSH VIH+ sous PrEP ou bien à partenaires multiples, il est recommandé un dépistage des IST (gonocoque, chlamydia et syphilis) au moins tous les 6 mois, voire à un rythme plus rapproché : tous les 3 mois chez les personnes à très haut risque ou avec des antécédents d'IST.
Le prélèvement multi-site (anus, pharynx, 1er jet d'urine) avec TAAN est classiquement réalisé. Le nombre de sites à prélever fait actuellement débat pour des raisons économiques. Le site anal est le plus souvent positif [24], suivi du site pharyngé. En revanche, il est très rare d'avoir une TAAN *C. trachomatis*, et encore moins *N. gonorrhoeae*, positive sur 1er jet d'urine chez une personne totalement asymptomatique. Ainsi, le prélèvement « multi-site minimal » doit comporter un auto-écouvillonnage anal et un écouvillonnage pharyngé (dans l'idéal réalisé par un praticien), associé ou pas à un 1er jet d'urine.
Chez les hétérosexuels, le type et la périodicité des dépistages seront adaptés aux nombre de partenaires, aux pratiques (rapports oro-génitaux, anaux) et aux antécédents d'IST. Il est depuis peu recommandé en France un dépistage opportuniste systématique de *C. trachomatis* chez les femmes sexuellement actives de 15 à 25 ans (inclus),

y compris les femmes enceintes, par auto-écouvillonnage vaginal. Si le prélèvement est positif, il faudra le contrôler à nouveau 3 à 6 mois plus tard pour détecter une éventuelle recontamination [16]. Il est également recommandé un dépistage opportuniste ciblé des autres personnes présentant des facteurs de risque (décrits dans la partie « Infections à *C. trachomatis* »), comme : hommes sexuellement actifs, quel que soit l'âge, femmes sexuellement actives de plus de 25 ans, femmes enceintes consultant pour une IVG, sans limite d'âge. Il peut se faire sur 1er jet d'urine, par auto-écouvillonnage vaginal, anal ou pharyngé selon le sexe et les pratiques.

IST émergentes

Neisseria meningitidis

Des cas d'urétrite à méningocoque sont décrits chez les HSH depuis 2014, avec différents sérogroupes [34]. De même des épidémies d'infections invasives à méningocoque C ont été rapportées chez les HSH [35]. Des travaux ont montré que cette bactérie, traditionnellement présente dans l'oro-pharynx, s'était adaptée au tractus uro-génital. Les rapports oro-génitaux sont un moyen de transmission de la gorge à l'urètre et inversement [36].
Le traitement des urétrites à méningocoque est le même que celui des urétrites à gonocoque (bactéries proches, appartenant au même genre) et repose sur la ceftriaxone en une injection IM de 500 mg qui permettra également d'éradiquer un éventuel portage pharyngé.
La prévention repose sur la vaccination méningocoque C, réalisée dans la petite enfance dans beaucoup de pays avec, en France, une dose de rattrapage prévue chez tous les jeunes de moins de 25 ans. La question de la recommandation de vacciner les HSH à haut risque (non préalablement vaccinés et souhaitant se rendre à un ou des rassemblements gays organisés en France ou en Europe) après 25 ans contre le méningocoque (au moins le sérogroupe C) est soulevée au vue de ces données épidémiologiques (actuellement hors calendrier vaccinal en France).

Infections digestives sexuellement transmises

VHA

Le virus de l'hépatite A s'élimine par les selles des personnes convalescentes d'une hépatite A aiguë. Une transmission virale peut survenir lors des rapports bucco-anaux (anulingus). Des épidémies d'hépatites A aiguës « sexuelles » ont été décrites, notamment en France en 2017 où le sex/ratio homme/femme était en faveur des hommes. Il est rappelé ici l'intérêt de vacciner les HSH contre l'hépatite A, de même que les patients VIH+ avec une comorbidité hépatique.

VHE

Le caractère sexuellement transmis du VHE est encore débattu. Certains travaux récents ne plaident pas pour une transmission sexuelle du VHE aussi claire que pour le VHA [37,38], alors qu'une autre étude réalisée dans le sud de l'Aquitaine chez des PVVIH montre un lien entre séropositivité VHE et positivité TPHA et VDRL, plaidant indirectement pour le caractère sexuellement transmis de cette hépatite virale [39].

Entérobactéries

Comme pour l'hépatite A, certaines personnes excrètent, de façon asymptomatique ou après des symptômes de gastro-entérite, des entérobactéries telles que *Salmonella*, *Campylobacter* ou *Shigella*. Ces bactéries peuvent donc être contractées par les personnes pratiquant l'anulingus ou bien par mauvaise hygiène des mains lors des pénétrations digitales anales. Là aussi, des épidémies de gastro-entérites, parfois sévères, à ces entérobactéries sont régulièrement rapportées, avec la particularité d'être résistantes à l'azithromycine. L'azithromycine est d'une part largement prescrite dans les IST et à l'origine de cette résistance des entérobactéries ; d'autre part, c'est un antibiotique souvent utilisé par les médecins en 1re intention pour le traitement des diarrhées d'allure bactérienne, avec donc un risque d'échec clinique. Un travail de prévention, particulièrement chez les HSH, est nécessaire à mette en œuvre.

Arboviroses et fièvres hémorragiques

Enfin, certaines arboviroses et fièvres hémorragiques constituent des IST émergentes (particulièrement en zone tropicale) et encore méconnues.
La transmission sexuelle du virus Zika a été rapportée [40] et nécessite l'utilisation de préservatifs chez les sujets infectés pendant plusieurs semaines (8 semaines pour les femmes, 6 mois pour les hommes) du fait de l'excrétion prolongée du virus dans les urines, le sperme et les sécrétions génitales féminines.
Au cours de la maladie Ebola, le virus est détecté dans le sperme jusqu'à plus de 2 ans après l'infection, avec un risque de transmission sexuelle.

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt avec les laboratoires commercialisant les thérapeutiques mentionnées dans ce chapitre, ni avec les laboratoires commercialisant des tests diagnostiques.

Références

[1] Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, *et al.* Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* 2015;10:e0143304.

[2] Santé publique France. Infection par le VIH et les IST bactériennes. Point épidémiologique du 26 novembre 2018. [Internet] https://www.santepubliquefrance.fr/

[3] Pereyre S, Laurier Nadalie C, Bébéar C, investigator group. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: A point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:122.e1-122.e7.

[4] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. [Internet] http://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf

[5] AFSSAPS. Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Octobre 2008. [Internet] http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf

[6] Soni S, Horner P, Rayment M, *et al.* British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. 2018. [Internet] http://www.bashhguidelines.org/media/1198/mg-2018.pdf

[7] Australiasan Sexual Health Alliance. Australasian STI management guidelines for use in primary care, *Mycoplasma genitalium*. 2018. [Internet] http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium

[8] Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect* 2012;42:381-92.

[9] Molina JM, Charreau I, Spire B, *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:e402-e410.

[10] Bouscarat F, Pelletier F, Fouere S, *et al.* Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:741-5.

[11] Milpied B, Janier M, Timsit J, *et al.* Herpes génital. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:729-33.

[12] Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, *et al.* Shedding of hepatitis C virus into the rectum of HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2017;64:284-8.

[13] Bradshaw D, Lamoury F, Catlett B, *et al.* A comparison of seminal hepatitis C virus (HCV) RNA levels during recent and chronic HCV infection in HIV-infected and HIV-uninfected individuals. *J Infect Dis* 2015;211:736-43.

[14] Peuchant O, Cazanave C, de Barbeyrac B. Infections humaines à *Chlamydiae*. *EMC – Maladies infectieuses* 2012;9:1-19.

[15] Cazanave C, Desclaux A. Infections à *Chlamydiae*. In: *E.PILLY Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales*. ALINEA; 2020 (sous presse).

[16] Haute Autorité de santé. Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis*. 2018. [Internet] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/recommandation_en_sante_publique__reevaluation_de_la_strategie_de_depistage_des_infection_a_chlamydia_trachomatis_vf.pdf

[17] Desclaux A, Touati A, Neau D, *et al.* Extra-rectal lymphogranuloma venereum in France: A clinical and molecular study. *Sex Transm Infect* 2018;94:3-8.

[18] Desclaux A, Mehsen-Cetre N, Peuchant O, *et al.* Arthrite réactionnelle associée à une ano-rectite à *Chlamydia trachomatis* genovar L2b. *Med Mal Infect* 2017;47:177-8.

[19] Cazanave C, de Barbeyrac B. Les infections génitales hautes : diagnostic microbiologique. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47:409-17.

[20] Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasme aux antibiotiques (macrolides). Communiqué commun GRIDIST et SFD, 2018. [Internet] http://www.sfdermato.org/actualites/communique-commun-gridist-et-sfd.html

[21] Janier M, Dupin N, Spenatto N, *et al.* Syphilis précoce. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:720-4.

[22] Psomas KC, Brun M, Causse A, *et al.* Efficacy of ceftriaxone and doxycycline in the treatment of early syphilis. *Med Mal Infect* 2012;42:15-9.

[23] Cazanave C, Puges M. Infections à mycoplasmes. In: *E.PILLY Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales*. ALINEA; 2020 (sous presse).

[24] Deborde M, Pereyre S, Puges M, *et al*. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV pre-exposure prophylaxis program. *Med Mal Infect* 2019;49:347-9.

[25] Alcaraz I, Vermersch-Langlin A, Mazars E, *et al.* Trichomonose. *Ann Dermatol Venereol* 2016;143:716-7.

[26] Clyti E, Couppie P, Strobel M, *et al*. Traitement court de la donovanose par l'azithromycine. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:461-4.

[27] Eastment MC, McClelland RS. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS* 2018;32:687-98.

[28] Steinhandler L, Peipert JF, Heber W, *et al.* Combination of bacterial vaginosis and leukorrhea as a predictor of cervical chlamydial or gonococcal infection. *Obstet Gynecol* 2002;99:603-7.

[29] Monsel G, Caumes E. Conduite à tenir devant un écoulement génital. In: *E.PILLY Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales*. ALINEA; 2020 (sous presse).

[30] Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, *et al.* 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-6.

[31] Moi H, Horner PJ. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis published. *Euro Surveill* 2016;21(22).

[32] Brun JL, Castan B, de Barbeyrac B, *et al*. Les infections génitales hautes. Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique – texte court. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47:398-403.

[33] Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, *et al.* The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1290-7.

[34] Hayakawa K, Itoda I, Shimuta K, *et al.* Urethritis caused by novel *Neisseria meningitidis* serogroup W in man who has sex with men, Japan. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1585-7.

[35] Nanduri S, Foo C, Ngo V, *et al.* Outbreak of serogroup C meningococcal disease primarily affecting men who have sex with men – Southern California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:939-40.

[36] Taha MK, Claus H, Lappann M, *et al.* Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men. *PLoS One* 2016;11:e0154047.

[37] Heil J, Hoebe C, Loo I, *et al.* Hepatitis E prevalence in a sexual high-risk population compared to the general population. *PLoS One* 2018;13:e0191798.

[38] Abravanel F, Lhomme S, Fougere M, *et al.* HEV infection in French HIV-infected patients. *J Infect* 2017;74:310-3.

[39] Vareil M, Abravanel F, Jaouen M, *et al.* Seroprevalence of HEV among PLVIH in South Western France and risk factors of transmission [abstract 627]. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts, USA; 2018.

[40] Desclaux A, de Lamballerie X, Leparc-Goffart I, *et al.* Probable sexually transmitted Zika virus infection in a pregnant woman. *N Engl J Med* 2018;378:1458-60.

Contraception et VIH

Carine Favier

Introduction

Les femmes sont longtemps demeurées un « impensé » dans l'épidémie du VIH/sida. Un impensé dans l'épidémiologie, puisque, historiquement, dans les catégories épidémiologiques choisies pour la surveillance et basées sur les « facteurs de risque » (rapports homosexuels, usage de drogue, etc..), elles ont figuré dans la catégorie générale de « population hétérosexuelle » (souvent confondue avec celle de « population générale »). Mais aussi un impensé en termes de prévention et de prise en charge. Ainsi, le prisme principal par lequel la place des femmes dans l'épidémie a été prise en compte a été la procréation, avec l'enjeu de lutter contre la transmission verticale du virus. Le contexte dans lequel la sexualité des femmes s'exerçait et leurs besoins en termes de santé sexuelle globale étaient au deuxième plan. La gestion de la fécondité s'est, de ce fait, caractérisée par l'injonction au préservatif et l'absence de prise en compte des besoins contraceptifs.

En France, au début de l'épidémie, l'incitation au recours à l'avortement prévaut en cas de grossesse non prévue. Dans les pays où l'avortement est interdit, les femmes soit poursuivent leur grossesse, et c'est alors la gestion de la prévention de la transmission verticale qui prend le relais, soit ont recours à des avortements clandestins avec des risques importants pour leur santé.

Après 2008, le contexte change : les résultats des études confirment l'absence de transmission dans les relations sexuelles lorsque le traitement antirétroviral est efficace, aboutissant à une charge virale indétectable, on parle alors de TaSP (pour *Treatment as Prevention*). Cela va offrir une réponse en termes de prévention de la transmission du VIH, dans un contexte où de nombreuses relations n'étaient pas protégées, et va nécessiter la prise en compte des besoins de contraception dans la prise en charge des femmes vivant avec le VIH. S'il est nécessaire de tenir compte des spécificités liées aux interactions pharmacologiques avec les antirétroviraux (ARV), la prescription de la contraception pour les femmes séropositives s'inscrit dans un contexte social plus général qui concerne toutes les femmes.

Car la contraception ne relève pas du traitement d'une maladie : c'est un outil que les femmes et les couples doivent s'approprier pour maîtriser leur fécondité. Mais c'est aussi un enjeu social qui interroge, au-delà des individus dans leur aspiration personnelle, l'ensemble de la société et ses normes (procréation, famille, rôles sociaux...). C'est pourquoi, avant de considérer les aspects médicaux de la prescription de la contraception pour les femmes infectées par le VIH, il est indispensable de faire un détour par la prise en compte de ses enjeux plus largement, pour toutes les femmes.

Historique

Historique de la contraception

Étymologiquement, le mot contraception est une contraction des mots « contre » et « conception », qui désigne tout moyen permettant d'éviter une grossesse. La contraception peut être locale, hormonale, naturelle ou définitive, féminine ou masculine. Dans sa *Petite histoire de la contraception* [1], Patricia Bernheim souligne : *« Il semble que, partout dans le monde et à toutes les époques, les femmes ont toussé, sauté, éternué et massé vigoureusement leur ventre pour expulser le sperme et, avec lui, une descendance indésirable. Comme la méthode restait pour le moins aléatoire, les anciens ont mis au point des douches spermicides, composées d'huile, de vinaigre et de citron. L'idée d'empêcher la progression du sperme grâce à des barrières, ou des ovules, est elle aussi très ancienne. En Égypte, des documents écrits, remontant à 3000 ans av. J.-C., mentionnent l'utilisation de suppositoires vaginaux faits à base de pâte de levain et d'excréments séchés de crocodile. Dans d'autres pays, la préférence va aux excréments d'éléphant. La plupart de ces ovules contenaient une matière huileuse ou visqueuse, comme du lard ou de l'huile d'olive, afin de barrer le chemin du sperme. En Afrique, beaucoup plus récemment, certaines tribus utilisaient des bouchons à base de purée de tubercule, d'algues ou de chiffons mélangés à des herbes médicinales. Des textes médicaux, remontant à l'Antiquité, font aussi référence à quantité de potions à ingurgiter, méthode moins contraignante que les préservatifs ou les pessaires, mais, elle aussi, infiniment plus dangereuse. Ailleurs, on recommande des infusions faites à partir d'écorces de différents arbres, de jaune d'œuf, de bave de chameau, de plantain et de safran. »*

La contraception est une préoccupation qui appartient à l'intimité des personnes. Elle se gère dans la sphère familiale car elle est condamnée moralement, spirituellement et parfois légalement. Comme le souligne Alan Charissou [2], « *dans les pays industrialisés, à partir du XIXe siècle, l'émergence de la santé publique et de nouveaux courants de pensées alertent sur les difficultés que vivent les familles nombreuses, ainsi que sur les risques liés au développement démographique mondial. C'est le début d'une prise de conscience des bénéfices personnels et collectifs potentiels de la contraception. Elle reste cependant condamnée par les lois, en France notamment. Néanmoins, les progrès industriels et médicaux permettent l'apparition et la diffusion de méthodes qui sont un peu plus efficaces, comme le préservatif en caoutchouc vulcanisé puis la mise au point de méthodes contraceptives efficaces, sûres et réversibles. Au cours de la 2e moitié du XXe siècle, la poussée des mouvements féministes finit par faire basculer définitivement les opinions publiques et les lois en faveur de l'autorisation, puis de la promotion de la contraception. La contraception est devenue une question de société, organisée par les États* ».

Cette préoccupation va être reprise par les organisations internationales dans le champ de la santé.

L'émergence de la planification familiale comme enjeu de santé publique et de droits individuels

Jusqu'à la fin des années 1960, la planification familiale était rarement incluse dans les programmes de santé et de population des États. La régulation de la fécondité reposait alors essentiellement sur des pratiques d'abstinence après l'accouchement et d'allaitement prolongé. À partir des années 1960, les programmes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) font évoluer le concept de « santé maternelle et infantile » vers celui

de « santé de la reproduction ». Comme le rappellent Doris Bonnet *et al.* [3], « *le terme santé de la reproduction est apparu, à la fin des années 1980, sous l'impulsion des organismes internationaux (Organisation mondiale de la santé, Fonds des Nations unies pour la population), sous l'influence non seulement de préoccupations sanitaires et des politiques de population, mais aussi sous la pression de mouvements socio-politiques (associations de lutte pour la défense des droits de l'Homme…) et de mouvements et organisations non gouvernementales axés sur la défense du droit des femmes. Il correspond, de fait, à une vision universelle du développement social et sanitaire des populations du Nord et du Sud. L'attention croissante accordée à la planification familiale et aux droits humains, la prise en considération de relations d'égalité entre les hommes et les femmes, en particulier le droit individuel en matière de sexualité et de fécondité, ont donné une autre vision de la notion de reproduction qui n'est plus uniquement centrée sur le couple mère/enfant et qui dissocie également les questions relatives à la sexualité de celles de la reproduction. Consécutivement, à la notion de maternité sans risque, s'est ajoutée celle de la sexualité sans risque (lutte contre les violences sexuelles, contre l'excision, contre les maladies sexuellement transmissibles et les grossesses non désirées, en particulier des adolescentes). Le champ couvert ne prend plus en compte des considérations exclusivement d'ordre médical mais aussi juridique* ».

Le cadre juridique de la contraception

Avec la conférence des Nations unies de Téhéran en 1968, on assiste à l'émergence des « droits sexuels et reproductifs » sur le plan international. « *La planification familiale est le droit qu'a l'individu ou le couple de décider librement du nombre de ses enfants et de l'espacement des naissances*. »

En 1979, la convention sur l'élimination de toutes formes de discriminations à l'égard des femmes (CEDEF) a établi un programme d'actions visant à atteindre l'égalité dans tous les domaines, et affirme l'importance de l'information et le droit des femmes à décider librement du nombre de naissances.

En 1994, lors de la Conférence internationale sur la population et le développement au Caire, le lien est fait, dans la déclaration finale ratifiée par 179 pays, entre le droit à la santé sexuelle et reproductive et le statut des femmes, entre la santé de la reproduction et le développement social et économique. Est soulignée l'obligation à l'information pour tous les publics, particulièrement les jeunes, recommandation est faite aux pays de considérer que les avortements pratiqués dans de mauvaises conditions de sécurité sont un problème majeur de santé et de la nécessité de prendre en charge les complications liées aux avortements clandestins.

Anand Grover, rapporteur spécial de l'ONU sur le droit à la santé, souligne dans son exposé à l'Assemblée générale des Nations unies le 24 octobre 2011, la nécessité de développer une vision positive et émancipatrice de ces droits pour un mieux vivre, pour créer le cadre d'une meilleure santé sexuelle. Ce document présente les nombreux effets néfastes qu'ont sur la santé des personnes, sur leur intégrité physique, leur dignité et leur capacité de décision, ainsi que sur l'égalité entre elles, les législations pénales et autres restrictions légales inappropriées qu'imposent fréquemment les États à l'exercice des droits sexuels et reproductifs : restrictions sur l'avortement et la contraception et restrictions sur l'accès à des informations complètes, étayées et exactes sur la santé sexuelle et reproductive.

Le protocole de la Charte africaine des droits de l'homme et des peuples relatif aux droits des femmes en Afrique, dit « Protocole de Maputo », adopté par l'Union africaine

en 2003 et en vigueur depuis 2005, est un outil essentiel en matière d'égalité, de lutte contre les violences et de droits sexuels et reproductifs en Afrique. Il affirme notamment l'importance :

- de l'égalité des sexes comme un principe fondamental et de la reconnaissance des femmes en tant qu'êtres humains individuels et non en tant que membres de la communauté ou de la famille ;
- des droits équitables à l'héritage et du droit de chaque femme à choisir son époux ;
- de l'interdiction des mutilations génitales, de même que de toutes les formes de discrimination basée sur le genre, tant dans les sphères publique que privée et politique.

L'article 14 portant sur les droits sexuels et reproductifs reconnaît aux femmes le droit d'exercer un contrôle sur leur fécondité, de décider de leur maternité, du nombre de leurs enfants, de l'espacement des naissances, le droit au choix de la méthode contraceptive, le droit à l'éducation sur la planification familiale (formation/information). Il est stipulé dans l'article 14-2c que « *les États prennent toutes les mesures appropriées pour protéger les droits reproductifs des femmes, particulièrement en autorisant l'avortement médicalisé, en cas d'agression sexuelle, de viol, d'inceste et lorsque la grossesse met en danger la santé mentale et physique de la mère ou la vie de la mère ou du fœtus* ». Le Protocole de Maputo a contribué à la rédaction de lois ou cadres SSR (santé sexuelle et reproductive) dans différents pays.
Malgré ces avancées législatives, les besoins en santé sexuelle demeurent insuffisamment couverts, avec des conséquences sanitaires souvent catastrophiques. Quelques chiffres pour illustrer l'importance d'améliorer la prise en charge de la santé reproductive, issus des rapports Institut Gutmacher FNUAP de 2014 [4] et OMS 2014 [5] :

- chaque jour dans le monde, près de 800 femmes meurent des complications liées à la grossesse ou à l'accouchement ;
- 46 millions de grossesses – soit 20 à 25 % du nombre total – se terminent chaque année par un avortement, quelle que soit la législation, et 15 % des décès maternels sont liés aux complications d'avortements (jusqu'à 30 % dans certains pays) : le risque de mourir d'un avortement est de 1 pour 150 en Afrique et de 1 sur 150 000 aux États-Unis et en Europe ;
- chaque année dans le monde, environ 16 millions de jeunes filles de 15 à 19 ans donnent naissance à un enfant. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les complications de la grossesse et de l'accouchement sont la cause principale de décès chez les jeunes filles de cette tranche d'âge. La fréquence des décès périnataux chez les enfants nés de mères de moins de 20 ans est supérieure de 50 % à celle des enfants dont la mère était âgée de 20 à 29 ans à leur naissance ;
- environ 100 millions de filles et de femmes ont subi des mutilations sexuelles féminines.

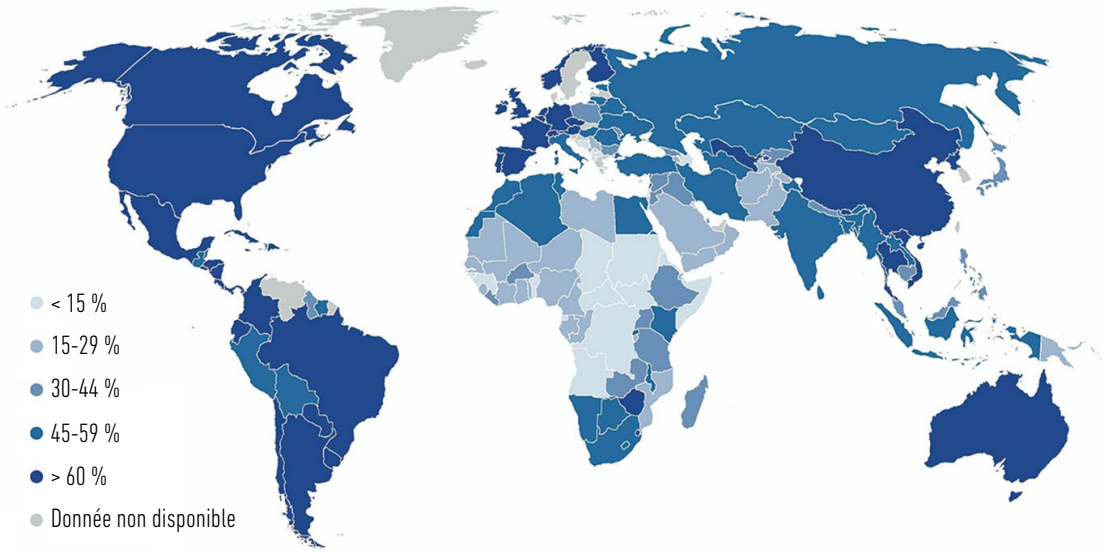
En 2015, le bilan des Objectifs du Millénaire pour le développement (OMD) est considéré comme très insuffisant en ce qui concerne la santé maternelle : si des progrès ont été réalisés dans la lutte contre l'extrême pauvreté et l'accès à l'eau potable, ainsi que dans la réduction de la mortalité liée aux trois pandémies paludisme/tuberculose/VIH, les plus mauvais résultats concernent la réalisation de la parité entre les sexes (OMD3), l'accès universel à l'éducation (OMD4) et la santé maternelle (OMD5). Suite à ce bilan en demi-teinte, les Nations unies proposent un autre agenda à l'horizon 2030, jalonné par 17 Objectifs de développement durable (ODD) et leurs 169 cibles (sous-objectifs). Concernant la santé sexuelle et procréative, inscrite dans l'ODD 3.7, l'objec-

tif est pour 2030 « *d'assurer l'accès de tous à des services de soins de santé sexuelle et procréative, y compris à des fins de planification familiale, d'information et d'éducation, et la prise en compte de la santé procréative dans les stratégies et programmes nationaux* ».

Prévalence de la contraception dans le monde

Dans le monde, en moyenne 63 % des femmes utilisent une contraception (toutes méthodes confondues) : Afrique, de 31 à 36 % – Asie, de 55 à 66,4 % – Océanie, de 48,5 à 67,2 % – Amérique Latine, de 70,5 à 77,7 % – Amérique du Nord, de 61,7 à 83 %, avec des disparités selon les régions (par exemple, de 10 % en Afrique centrale à 55,5 % en Afrique du Nord et de 35,4 % en Asie de l'Ouest à 87,3 % en Asie de l'Est) (*figure 1*).

Figure 1 Pourcentage de femmes mariées de 15-49 ans utilisant une contraception moderne en 2018



© Toshiko Kaneda and Charlotte Greenbaum, 2019 Family Planning Data Sheet (Washington, DC : Population Reference Bureau, 2019).
Source : Demographic and Health Surveys.

Contraception et risque d'acquisition du VIH

À l'exception des préservatifs, aucune méthode contraceptive ne protège du VIH ou d'autres infections sexuellement transmissibles (IST). Mais il est important de savoir s'il existe un lien entre l'utilisation de contraceptifs et un risque plus important d'acquisition du VIH. En effet, des études observationnelles ont montré que l'utilisation de méthodes injectables à base de progestatif seul – en particulier l'acétate de dépo-médroxyprogestérone (DMPA) – était associée à un risque accru d'infection par le VIH, mais il n'est pas prouvé que la DMPA soit la cause de ce sur-risque.
En décembre 2017, l'OMS a modifié ses recommandations concernant l'utilisation injectable de progestatif uniquement chez les femmes présentant un risque élevé d'infection par le VIH, en précisant que les femmes intéressées par ces méthodes ou les utilisant devraient être informées de l'inquiétude suscitée par un lien entre l'utilisation de ces méthodes et le risque potentiellement accru de VIH, de l'incertitude quant à la

question de savoir si le lien est causal et de la manière de minimiser le risque VIH et, sous réserve d'un consentement éclairé, les femmes à risque d'infection par le VIH qui souhaitent toujours utiliser des contraceptifs injectables ne devraient pas en être empêchées.
Compte tenu de l'utilisation répandue du DMPA dans les zones à forte incidence du VIH, la question de savoir s'il augmente le risque de contamination par le VIH des femmes est un problème de santé publique crucial. L'étude ECHO (*Evidence for Options Contraceptive and VIH Outcomes*) a récemment comparé l'efficacité de trois méthodes de contraception (DMPA *IM*, LNG implant et dispositif intra-utérin (DIU) cuivre) et étudié leur implication éventuelle dans la transmission du VIH, en particulier les risques d'acquisition ou de transmission liés à l'utilisation du DMPA. Les résultats ont montré que, dans cette étude, il n'y a pas d'augmentation du risque sous DMPA [6].
Même si avec l'avènement du TaSP il est mieux admis par le corps médical que les rapports ne sont pas tous protégés par des préservatifs, aborder la contraception n'est pas encore une pratique courante des professionnels en charge des femmes infectées par le VIH, au Nord comme au Sud.
Pour toutes les femmes, la meilleure contraception est celle que l'on choisit : les femmes séropositives osent-elles aborder cette question avec les médecins qu'elles rencontrent ? Savent-elles quels sont les moyens dont elles disposent ? Peuvent-elles faire valoir leur choix ? Si l'on se réfère à l'expérience des femmes qui se sont exprimées lors des colloques organisés par le collectif d'associations « Femmes et VIH » [7], en France, ce n'est pas si facile. C'est donc un enjeu au Nord comme au Sud.

Femmes vivant avec le VIH et contraception

Dans un ouvrage collectif publié en France [8], l'accent est mis en introduction sur l'exposition des femmes : « *Au début des années 1990, cette vulnérabilité féminine, particulièrement sensible en Afrique, est reconnue et théorisée par les institutions internationales, dans le sillage de l'approche de Jonathan Mann liant la diffusion du VIH aux inégalités sociales et aux "lignes de faille de la société". Cette notion prend progressivement une valeur de paradigme, car elle permet de rendre compte de manière globale des inégalités de sexe et des effets des relations de genre sur l'exposition au risque VIH et ses déterminants, ainsi que sur les conséquences de l'épidémie, de dépasser les discours individualisants pour englober des facteurs structurels, et d'inspirer des interventions. Les nombreuses institutions internationales et locales, publiques ou associatives, qui constituent la "réponse" à l'épidémie en Afrique ont alors adopté ce prisme pour documenter la situation des femmes et tenter de l'améliorer par des actions "sexo-spécifiques" visant l'égalité des sexes et/ou l'équité.* »

Assignation à la maternité et discriminations liées à la séropositivité : des vécus difficiles

Dans l'ouvrage précité [8], Alice Desclaux souligne la dimension culpabilisatrice liée à la contamination par le VIH : « *Avant 1998-1999, lorsque les antirétroviraux ne sont pas encore disponibles, les entretiens que nous avons menés rapportent que le contenu du counseling qui accompagne l'annonce de la séropositivité rappelle avec insistance aux femmes qu'elles sont désormais "à risque" et doivent "faire attention à ne pas faire du mal". L'approche moralisatrice sous-tendue par ces propos renforce la peur et la culpabilité des femmes ; elle participe également à construire la perception que leur sexualité est devenue*

"dangereuse". Après l'annonce de la séropositivité au VIH, la sexualité devient l'objet de peur et de souffrance chez toutes les femmes enquêtées, qui perçoivent leur statut sérologique comme une souillure, en référence aux représentations sociales qui associent le sida à la honte et à une sexualité socialement réprouvée. »

Dans sa thèse, Koudia Sow [9] évoque la complexité de cette question : « *Le soutien à la procréation des femmes vivant avec le VIH a fait l'objet de résistances de la part des professionnels de santé à la fois dans des pays du Nord et du Sud (Desclaux, 2008 ; Belle, 2006 ; Bonono, 2010). Des témoignages recueillis dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne auprès des femmes vivant avec le VIH rendent compte de l'opposition des professionnels de santé à leur désir d'enfant, qui les obligent parfois à être sous contraceptifs pour avoir accès à la thérapie antirétrovirale (Belle, 2006). Desclaux & Cadart montrent qu'en France durant les années 2000, les femmes séropositives qui souhaitaient avoir un enfant étaient confrontées à la gestion de divers risques parmi lesquels, les risques de transmission sexuelle, les risques "iatrogènes" dus aux effets peu connus des ARV sur les grossesses et les risques biologiques de transmission du VIH à l'enfant que les médecins estimaient non nul en dépit de l'efficacité avérée des ARV (Desclaux & Cadart, 2008). Ces auteurs montrent comment ces femmes font un choix après une mise en balance des différents risques en tenant compte de leur propre désir d'enfant et de leur situation sociale (Desclaux & Cadart, 2008). Dans le contexte de l'Afrique subsaharienne, en raison de la faiblesse des services de santé reproductive, les risques les plus redoutés lors d'une maternité sont les difficultés d'ordre biomédical en rapport avec les risques de complications à l'accouchement telles que les hémorragies, ou les infections graves. »*

Situation de l'accès des adolescentes à la contraception

À l'échelle mondiale, il y a 1,8 milliard d'adolescents et de jeunes, représentant 25 % de la population mondiale. La période de l'adolescence présente des risques particuliers pour la santé reproductive, chez les filles comme chez les garçons : les jeunes sont confrontés à la fois aux risques de grossesse et de contamination par les IST et le VIH, dans des contextes où des barrières sociales et économiques leur rendent particulièrement difficile l'accès aux programmes de planification des naissances et de prévention du VIH.

Le rapport mère-enfant du Fonds des Nations unies pour la population 2013 [10] rappelle les défis auxquels nous sommes confrontés : chaque jour, 20 000 adolescentes accouchent, avec les pertes de possibilité d'éducation, chaque année 70 000 adolescentes meurent des suites de complications de la grossesse et de l'accouchement et 3,2 millions d'adolescentes subissent des avortements dangereux. Le risque de décès maternel chez les mères de moins de 15 ans dans les pays à bas et à moyen revenu est 2 fois plus important que pour les mères plus âgées ; et ce groupe fait face aussi à des taux de fistule obstétricale considérablement plus élevés que les groupes d'âge supérieur. Les adolescentes sont confrontées au mariage forcé, à l'inégalité des sexes, à la pauvreté, aux violences et contraintes sexuelles. Les politiques nationales limitant l'accès à la contraception et à l'éducation sexuelle adaptée à l'âge entraînent un manque d'accès à l'éducation et aux services de santé reproductive.

Enfin, on constate que les jeunes filles sont plus exposées que les garçons au risque de la contamination par le VIH : *« Environ trente adolescents de 15 à 19 ans ont contracté le VIH chaque heure en 2017 »,* indique un rapport de l'Unicef paru en juillet 2018 intitulé : « Les femmes : au cœur de la lutte contre le VIH pour les

enfants » [11]. Et « *deux tiers d'entre eux étaient des filles* ». « *Dans la plupart des pays, les femmes et les filles n'ont pas accès à l'information et aux services nécessaires ou n'ont même pas la possibilité de refuser des relations sexuelles non protégées.* » La pauvreté et le manque d'accès au dépistage confidentiel font partie des autres facteurs défavorisant les jeunes femmes.
Ce constat rejoint les résultats de plusieurs recherches menées au Burkina Faso et dans d'autres pays en matière de prévention du VIH et de grossesses non désirées [12].
Pour mieux répondre à la pandémie du VIH et aux grossesses non désirées, pour renforcer les compétences sur la santé sexuelle et reproductive, il est indispensable que les droits humains fondamentaux soient respectés. L'accès à la contraception dans les services de santé est, la plupart du temps, réservé aux femmes en union, et souvent soumis à autorisation du mari : ceci constitue un frein majeur à l'accès des jeunes à la contraception. Les barrières sont plus importantes pour les filles que pour les garçons, pour les plus jeunes et pour les moins scolarisés. Dans la « Déclaration de consensus mondial : élargissement des choix contraceptifs des adolescentes et des jeunes grâce à l'inclusion des méthodes réversibles à longue durée d'action » [13], les signataires s'engagent à :

- donner accès à l'ensemble des options disponibles en matière de contraception, notamment les méthodes réversibles et à longue durée d'action (MRLDA, à savoir implants et DIU) à toutes les adolescentes et jeunes femmes sexuellement actives (du début du cycle menstruel à l'âge de 24 ans), indépendamment de leur état civil et de leur parité ;
- dispenser des informations fondées sur des données probantes aux décideurs politiques, aux représentants des ministères, aux responsables programmatiques, aux prestataires de services, aux communautés, aux membres de la famille, aux adolescents et aux jeunes concernant la sûreté, l'efficacité, la réversibilité, la rentabilité, l'acceptabilité, les taux d'utilisation continue et les bienfaits sanitaires et autres des méthodes de contraception, notamment les MRLDA, pour les adolescentes et les jeunes sexuellement actives souhaitant éviter, retarder ou espacer une grossesse.

En France, environ 1 grossesse sur 3 n'est pas prévue et sera interrompue volontairement dans 60 % des cas, ce qui laisse à penser que la pratique de la contraception préventive laisse encore à désirer [14]. Même si, en moyenne, seules 2,5 % des femmes entre 15 et 39 ans « *ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels, ne voulant pas d'enfant* » n'emploient aucune méthode contraceptive, traduisant une bonne couverture contraceptive, on peut considérer, au regard du nombre de grossesses non prévues, qu'il y a un accès contrarié à la contraception, et surtout un usage peu ou mal maîtrisé des contraceptifs. Pour les jeunes, ces difficultés d'accès et d'usage sont liées, d'une part, aux possibilités effectives d'accéder aux contraceptifs et, d'autre part, à l'acceptation de leur sexualité par l'environnement familial et plus largement social et culturel. L'anonymat et le coût d'accès aux soins (consultation de contraception chez un professionnel de santé, analyses médicales et achat du contraceptif) constituent des freins, en dépit des dernières évolutions législatives.

Freins à l'accès à la contraception

Besoins non satisfaits : un concept qui fait débat

Dans les régions en développement, en 2017, sur 1,6 milliard de femmes de 15 à 49 ans, environ la moitié désire éviter une grossesse et les 3/4 pratiquent la contraception moderne. Le nombre de femmes ayant des besoins non satisfaits de contraception moderne (214 millions) est en baisse par rapport à 2014 (225 millions). Ce nombre comprend 155 millions de femmes sans aucune méthode contraceptive et 59 millions pratiquant une méthode traditionnelle [15].

Cette faible couverture est attribuée à une offre insuffisante de services de planification familiale de qualité, au bas niveau d'instruction des populations, en particulier des femmes, à la pauvreté et enfin aux « pesanteurs socioculturelles ». Comment expliquer le décalage entre les réponses de populations affirmant une certaine volonté de réguler les maternités et de limiter les naissances, et des pratiques sociales et sexuelles construisant une forte natalité ?

Yannick Jaffré [16], propose deux hypothèses explicatives : *« La première se situe entre le biologique et le social. Les différences – et parfois divergences – partout observées entre les conduites populaires et les préconisations des équipes de santé publique ne signifient-elles pas, tout simplement, que si la reproduction est de l'ordre du biologique, la maternité – comme valeur, enjeu, débat, décision, médicalisation… – correspond à une construction sociale et à un processus historique (Hugon 2005). Autrement dit maternity n'est pas motherhood même si, à l'évidence, les deux dimensions sont liées. La seconde porte sur un contexte de mondialisation faisant, comme le soulignait déjà Georges Balandier à propos des mondes coloniaux, qu'aux "dynamiques du dedans" s'ajoutent celles du "dehors". Comment les modèles mondialisés de sexualité et de sensualité prennent-ils place dans les normes locales de conduites affectives et corporelles ? Ces questions sont complexes et le domaine de la sexualité, des sentiments et des règles de conduites qui lui sont associés est particulièrement vaste. Si l'on veut améliorer l'interface entre les programmes de planification familiale et leurs bénéficiaires, il faut "donner corps" aux données quantitatives et ainsi aider à comprendre les choix et les contraintes de ceux – hommes et femmes de chair et d'affects – qui composent ce que l'on nomme toujours un peu abusivement : les populations. »* Il poursuit ainsi « *Entre les genres, des raisons sont différentes. Mais, bien que non synchronisés dans les motifs de leurs actions, les acteurs masculins et féminins apparaissent comme semblables dans leurs contraintes d'obtenir un statut social largement lié à la fécondité. Dans des univers liant largement l'acquisition d'une identité sociale forte à la démonstration de leur fécondité, les conjugaisons de ces diverses obligations statutaires concourent à accroître le nombre d'enfants par femme. L'enfant devient un projet et de ce fait il prend une autre place affective et économique. Penser le projet familial autant que proposer l'espacement des naissances est essentiel et offre l'avantage de raisonner sur un projet positif plutôt que d'évoquer une restriction.* » Dans des contextes où les enfants ont pour rôle social de s'occuper de leurs parents, la prise en compte de cette dimension paraît essentielle.

Améliorer l'accès et le recours à la contraception

Selon les contextes, les obstacles seront différents même si l'on retrouve des points communs : avoir accès à une contraception nécessite une information claire et complète

sur toutes les méthodes à destination des femmes et des hommes, et pouvoir accéder aux moyens et à des lieux dédiés.

En France, depuis le début des années 1970, l'utilisation croissante des méthodes de contraception médicale réversibles (pilule, DIU) a permis l'exercice d'une sexualité largement libérée des angoisses des grossesses non prévues. Dans le même temps, la diffusion d'une contraception médicale gérée par les femmes et la nécessité d'utiliser des préservatifs en raison de l'irruption de l'épidémie de VIH, ont contribué à modifier les attitudes et pratiques face aux risques inhérents à la sexualité. Le préservatif est désormais très souvent utilisé à l'entrée dans la vie sexuelle et, dans une moindre mesure, au début de nouvelles relations. L'utilisation préventive s'est élargie à une perspective de santé sexuelle et reproductive plus large, intégrant les enjeux contraceptifs. Comme le soulignent Nathalie Beltzer *et al.* [17] : « *Dès les tous premiers rapports à la sexualité adulte, les enjeux contraceptifs et préventifs apparaissent étroitement liés à toutes les phases du cycle de vie sexuelle, les premiers mobilisant plus les femmes et les enjeux préventifs les hommes. Ces résultats ne sont pas sans interroger les clivages institutionnels qui prévalent dans le champ de la santé sexuelle et reproductive, où les enjeux liés à la contraception sont dissociés de ceux qui relèvent de la prévention de l'infection à VIH. Les rapports de pouvoir au sein de la relation construisent, en France comme dans tous les pays du monde, un rapport spécifique au risque et placent les femmes en situation de plus grande vulnérabilité préventive, surtout lorsqu'elles s'écartent d'une sexualité monogame. Pour de multiples raisons, la logique sanitaire peut ainsi entrer en concurrence avec d'autres logiques sociales qui structurent les pratiques sexuelles, contraceptives et préventives. D'où la nécessité pour les politiques de prévention de s'appuyer moins sur la notion d'individus ou de groupes à risque que sur celle de situations à risque, situations liées à des contextes sociaux et relationnels particuliers.* »

Pour illustrer ce rapport complexe à la contraception en Afrique, Nathalie Bajos *et al.* [18] évoquent « *l'obstacle que représente la valeur affectée à la fécondité, mais également, la peur des effets secondaires liés à la contraception qui est souvent identifiée comme un frein important au recours à la contraception moderne (Bankole* et al., *2006). Certains auteurs avancent d'ailleurs que cette peur renvoie plus généralement au rejet de normes reproductives occidentales valorisant une fécondité réduite que ces produits contribueraient à imposer (Otoide* et al., *2001 ; Guillaume et Desgrées du Loû, 2002). La faible adéquation de l'offre contraceptive aux attentes des femmes (réticences des prestataires à délivrer une contraception à certaines femmes, lieux de distribution inadéquats, prix) est aussi souvent convoquée pour rendre compte d'un usage limité de la contraception hormonale (Brown* et al., *1995 ; Banza, 2001 ; Katz et Nare, 2002 ; Sinai* et al., *2006).* »

L'accueil des populations dans les services de santé, le dialogue avec les couples sont essentiels. Il est souligné dans nombre des travaux cités que la façon dont les femmes et les couples sont accueillis pèse autant que les contenus des messages délivrés.

Enfin, cette question de la contraception est aussi une histoire de pouvoirs, où les femmes sont supposées « gagner » en autonomie ce que les hommes imaginent perdre en maîtrise du corps de la femme et pouvoir de surveillance. En proposant une approche plus globale de la sexualité et de la reproduction que celle qui prévalait dans le domaine dit « santé mère-enfant », l'approche en termes de « santé de la reproduction » a permis d'inscrire le genre au cœur de la conception de ces questions en posant enfin le postulat que, dans toutes les étapes des processus de reproduction, le rôle des hommes est irréfutable : dans la procréation, dans la sphère conjugale, dans la sphère familiale, et plus généralement comme bénéficiaires d'un

statut de dominant. Dans le domaine de la régulation des naissances, les hommes restent encore largement exclus des programmes de santé, au Nord comme au Sud. Par contre, dans la sphère de la santé sexuelle, les hommes ont été et sont toujours mis au cœur des politiques de santé publique et des recherches appuyant leur élaboration. Dans les approches les plus récentes qui se sont développées dans le contexte de l'émergence et de la généralisation de l'épidémie du VIH, est apparue la notion de risque dans le domaine de la sexualité. Si le risque de grossesse non désirée concerne le corps des femmes, celui de contracter une IST, y compris le VIH, concerne hommes et femmes. La sexualité des hommes est cependant particulièrement ciblée, d'une part parce que dans les pays du Nord une des voies majeures de transmission de l'épidémie est la sexualité entre hommes, d'autre part parce que, dans les pays du Sud où la transmission du VIH est majoritairement hétérosexuelle, les rapports de genre inégalitaires ne permettent pas toujours aux femmes d'agir sur la prise de risque sexuel. L'approche individuelle et féminine de la reproduction ne prend pas en compte suffisamment les interrelations sociales qui vont peser sur les décisions des femmes.

Dans différents travaux occidentaux [19,20], on insiste sur le fait que « *s'il est nécessaire d'intégrer les hommes aux questionnements relatifs à la reproduction, il reste essentiel de saisir tous les enjeux sociaux qu'un tel processus produit et, cette première étape franchie, de définir les modalités de cette intégration. Inclure les hommes dans l'analyse de la reproduction doit se faire en tenant compte du rôle et du point de vue masculin sur la reproduction mais en veillant à ne pas verser dans une simple analogie avec les conditions de la reproduction pour les femmes. Deux éléments doivent être au centre du cadre conceptuel : (1) l'asymétrie du genre selon le sexe, c'est-à-dire le caractère universel de la domination masculine, sans pour autant considérer que tous les hommes sont dans les mêmes situations de pouvoir ; (2) le caractère relationnel des processus de la reproduction, qui ne s'inscrit cependant pas systématiquement dans des relations stables* ».

Le vécu de la reproduction ne peut pas être le même pour les hommes et pour les femmes, non seulement parce que les femmes la vivent dans leur corps mais aussi parce qu'hommes et femmes n'ont pas le même accès au pouvoir social, familial, politique et économique. Il n'y a donc pas d'équivalence possible entre hommes et femmes sur ce sujet.

L'acte sexuel, la pratique d'une contraception, les choix effectués autour de la grossesse mettent en jeu deux personnes et sont potentiellement le lieu de négociations.

La prescription de contraception pour les femmes vivant avec le VIH

Première étape : informer pour favoriser le choix

La première consultation au cours de laquelle la question de la contraception est abordée devrait autant que possible être spécifiquement dédiée à cette question. L'aide au choix peut s'inscrire dans une approche éducative ou dans une démarche de conseil et d'accompagnement (*counseling*). En pratique, le modèle BERCER de l'OMS propose un déroulement de la consultation et du suivi en six étapes, **B**ienvenue, **E**ntretien, **R**enseignement, **C**hoix, **E**xplication et **R**etour :

- **B**ienvenue : temps d'accueil de la consultante. Le soignant se présente, assure de la confidentialité des entretiens et explique le rôle, les objectifs et le déroulement possible de la ou des consultations ;
- **E**ntretien : temps de recueil d'information et d'expression de la femme sur les raisons de sa visite, ses sentiments, ses besoins, ses souhaits et ses doutes. Ce moment est propice à l'élaboration d'un diagnostic éducatif partagé ;
- **E**xplication : discussion autour de la méthode choisie et de son emploi ; démonstration (au mieux, apprentissage avec manipulation par la consultante elle-même), indication des lieux et des conditions dans lesquels la femme peut se procurer une contraception d'urgence. La remise de documents écrits peut représenter une aide. Enfin, les raisons médicales qui peuvent justifier le retour de la consultante sont abordées ;
- **R**enseignement : délivrance d'une information claire, hiérarchisée et sur mesure. Il est essentiel que le professionnel s'assure de la bonne compréhension des informations concernant les méthodes qui intéressent la consultante ou qui pourraient lui être proposées : mode d'emploi, efficacité en pratique courante, contre-indications, avantages, inconvénients, risques graves (même exceptionnels), coût ;
- **R**etour : les consultations de suivi sont l'occasion de réévaluer la méthode et son utilisation, de vérifier qu'elle est adaptée à la personne et que celle-ci en est satisfaite. Elles constituent une opportunité pour discuter un changement de méthode. Cette phase prendra en compte les modifications des conditions médicale, personnelle, affective et sociale. À partir de 35-40 ans, il est recommandé de réévaluer l'adéquation de la méthode contraceptive utilisée en raison de l'augmentation des facteurs de risque cardiovasculaire et de l'évolution des contre-indications avec l'âge ;
- **C**hoix : le professionnel souligne que la décision finale appartient à la consultante. Pour l'aider à choisir, il peut l'inciter à réfléchir sur sa situation de famille, sur ses préférences (et celles de son partenaire), sur les bénéfices et les risques des différentes méthodes et sur les conséquences de son choix. Le soignant s'attache également à faire réfléchir la femme sur la possibilité qu'elle a, compte tenu de sa situation et de son parcours, de respecter la méthode contraceptive. Il s'assure au final qu'elle a pris une décision précise.

Les échecs rencontrés dans l'appropriation de la contraception par les femmes sont souvent liés au fait qu'elles n'adhérent pas à la prescription : ce temps du choix est indispensable.

Spécificités médicales de prescription de la contraception chez les femmes séropositives

- L'OMS a révisé au 29/08/2019 ses lignes directrices sur l'utilisation de méthodes contraceptives pour prendre en compte de nouvelles données montrant que les femmes particulièrement exposées au VIH peuvent utiliser n'importe quel type de contraception réversible, y compris des progestatifs seuls injectables, des implants et des DIU, sans que cela augmente le risque d'une infection par le VIH [21]. Toutefois, dans la mesure où ces méthodes contraceptives n'offrent aucune protection contre le VIH et d'autres IST, ces lignes directrices invitent à utiliser un préservatif de manière systématique et appropriée lorsqu'existe un risque de contracter une IST, y compris le VIH. L'OMS recommande également de proposer, si possible, la prophylaxie préexposition (PrEP) dans les zones où l'incidence du VIH est supérieure à 3 %.

– Le groupe d'experts français a actualisé en mai 2018 ses recommandations concernant la prescription de la contraception aux femmes vivant avec le VIH [22].

Préservatifs : une option contraceptive qui peut répondre à certaines situations

Les préservatifs (masculin/externe et féminin/interne) 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 informer de la possibilité d'utiliser en rattrapage une contraception d'urgence en cas d'oubli, de rupture ou de glissement du préservatif, et du traitement post-exposition si la charge virale de la personne séropositive n'est pas indétectable.
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. On peut cependant faire le constat que la promotion et l'accessibilité du préservatif féminin/interne devraient être renforcés.

Contraception hormonale

La contraception d'urgence

L'efficacité de la contraception d'urgence par levonorgestrel (Norlevo® ou générique) est diminuée en cas de prise simultanée d'éfavirenz, de névirapine ou d'étravirine, inducteurs enzymatiques. Pour conserver une même efficacité, il est recommandé par l'Agence nationale de sécurité du médicament en France de doubler la dose de levonorgestrel en donnant deux comprimés à 1,5 mg. L'efficacité de l'ulipristal (Ellaone®) est également diminuée en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques. Il ne faut pas oublier le DIU, la plus efficace des méthodes de contraception d'urgence, qui conserve toute son efficacité malgré l'infection par le VIH jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel.

La contraception œstroprogestative

La contraception œstroprogestative, quel que soit son mode d'administration (pilule, patch, anneau vaginal), est utilisable sans qu'il y ait de contre-indication du seul fait de l'infection par le VIH.
En France, par précaution, les notices de certains ARV déconseillent l'utilisation de contraceptifs œstroprogestatifs combinés chez les femmes traitées par des inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir (IP/r), elvitégravir ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) inducteurs enzymatiques (éfavirenz, névirapine). Les nouveaux ARV ne posent pas de problème d'interactions avec la contraception hormonale : certains INNTI comme la rilpivirine, les anti-intégrase raltégravir et dolutégravir, ainsi que le maraviroc et l'enfuvirtide (*tableau 1*).

Tableau 1 Interactions entre antirétroviraux (ARV) et contraceptifs

ARV	Effet des ARV sur les associations œstroprogestatives	Recommandations
Inhibiteurs de protéase associés au ritonavir		
Atazanavir/ritonavir	éthinylestradiol AUC ↓ 19 % norgestimate AUC ↑ 85 %	Les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 microg EE
Darunavir/ritonavir	éthinylestradiol AUC ↓ 44 % norethindrone AUC ↓ 14 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Lopinavir/ritonavir	éthinylestradiol AUC ↓ 42 % norethindrone AUC ↓ 17 %	Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Inhibiteurs de protéase sans ritonavir		
Atazanavir	éthinylestradiol AUC ↑ 48 % norethindrone AUC ↑ 110 %	Les œstroprogestatifs ne doivent pas contenir plus de 30 microg EE
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Éfavirenz	éthinylestradiol ↔ levonorgestrel (oral ou implant) AUC ↓ 64 % et 48 % norgestromin AUC ↓ 64 %	Diminution importante des concentrations des progestatifs Utiliser une autre méthode ou une méthode supplémentaire
Névirapine	éthinylestradiol AUC ↓ 20 % norethindrone AUC ↓ 19 %	Diminution modérée des concentrations de progestatif Utilisation prudente ou une méthode contraceptive supplémentaire
Étravirine	éthinylestradiol AUC ↑ 22 % norethindrone AUC ↔	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Rilpivirine	éthinylestradiol AUC ↓ 19 % norethindrone AUC ↑ 85 %	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Inhibiteurs d'intégrase		
Raltégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Dolutégravir	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Elvitégravir/ cobicistat	éthinylestradiol AUC ↓ 25 % norgestimate AUC ↑ 125 %	Utilisation prudente ou méthode contraceptive supplémentaire En l'absence d'alternative, les œstroprogestatifs doivent contenir au moins 35 microg EE
Inhibiteur d'entrée (anti-CCR5) et inhibiteur de fusion (enfuvirtide)		
Maraviroc Enfuvirtide	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse		
Tous	Pas d'effet clinique significatif	Pas d'ajustement de dose nécessaire

Source : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport du groupe d'experts. Annexe « Pharmacologie », mars 2018.
https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/
EE : éthinylestradiol. AUC : aire sous la courbe.

La névirapine et l'éfavirenz réduisent l'efficacité contraceptive par diminution des taux plasmatiques de la composante progestative, l'efficacité contraceptive étant 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 (EE) mais une augmentation ou une diminution modérée du progestatif associé étudié (augmentation de norgestimate, particulièrement avec l'atazanavir boosté par le ritonavir (ATV/r), diminution de noréthindrone, augmentation de lévonorgestrel) par induction des glucuronosyltransférases et de certains cytochromes P450 ou inhibition du CYP3A, et ne devraient donc pas modifier l'efficacité contraceptive [22]. Le cobicistat est inhibiteur du CYP3A, mais son effet sur les contraceptifs est encore mal étudié [22]. Associé à l'elvitégravir, il diminue les concentrations d'EE et augmente les concentrations de progestatifs. Les conséquences cliniques de cette interaction sont mal connues, mais il n'y a pas de contre-indication formelle.
L'utilisation d'ATV/r augmente fortement la concentration du progestatif norgestimate mais diminue celle de l'EE. Concernant la combinaison fixe elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine, il y a une réduction de la concentration d'EE et une forte augmentation de celle du progestatif 17-déacétyl-norgestimate. Une option envisageable est d'associer cette combinaison d'ARV avec une pilule œstroprogestative contenant 30 microg d'EE [22].
Le retentissement clinique possible des interactions entre EE, 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 concommitance d'un traitement ARV [23], mais le taux global d'échec contraceptif était élevé. Tout prescripteur (gynécologue, généraliste, sage-femme ou autre) doit s'informer sur ces interactions avant la prescription. En cas d'interaction, il peut être décidé soit de maintenir le traitement ARV et choisir un moyen contraceptif non hormonal, soit de changer de traitement ARV. 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 ayant un contrôle virologique prolongé sous traitement ARV.

La contraception progestative par voie orale

Les concentrations sériques des progestatifs étudiés, lévonorgestrel, étonorgestrel et norgestimate, sont diminuées en cas de prise de certains ARV : éfavirenz (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 les anti-intégrase. Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation des macroprogestatifs chez la femme infectée par le VIH. La contraception par microprogestatifs *per os* présente plusieurs inconvénients chez la femme infectée par le VIH : interactions avec les ARV pour le lévonorgestrel, l'étonorgestrel

et le norgestimate, baisse possible du HDL-cholestérol et augmentation de l'insulino-résistance, augmentation de la charge virale cellulaire dans les secrétions génitales et surtout lors de saignements entre les règles (*spotting*) et/ou métrorragies pouvant augmenter le risque de transmission du VIH.

L'implant contraceptif

L'étonorgestrel contenu dans l'implant contraceptif subit une interaction enzymatique avec les ARV (IP, ritonavir, cobicistat, éfavirenz, 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'éfavirenz est associée à un triplement du taux d'échecs sous implant progestatif [22]. L'implant à l'étonorgestrel peut être utilisé chez les femmes traitées par les autres ARV disponibles.

La contraception injectable par médroxyprogestérone

Plusieurs études montrent que la pharmacocinétique de la médroxyprogestérone n'est pas altérée par les ARV. Étant 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 sauf cas particuliers. Des métrorragies sont fréquentes les premiers mois d'utilisation mais, avec le temps, la fréquence des saignements diminue avec, à un an de traitement, une fréquence de 50 % d'aménorrhée pendant au moins un cycle d'injection et de 68 % à deux ans. Peu utilisée en France, la contraception injectable représenterait donc une alternative intéressante chez la femme VIH+ traitée par ARV.

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 [24]. 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 lévonorgestrel (LNG-DIU) n'a montré d'augmentation de la charge virale VIH dans les sécrétions génitales. Enfin, 20 % des femmes sont en aménorrhée avec le LNG-DIU et les autres ont une diminution significative de la durée et du volume des règles. Pour l'OMS, les avantages de la contraception par DIU sont supérieurs aux inconvénients chez les femmes ayant un état immunovirologique satisfaisant.

La stérilisation

Il faut savoir en parler et la proposer. Elle convient aux couples comme aux femmes ou aux hommes 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. Les indications sont identiques à celles de la population générale.

En synthèse, il est recommandé 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 ;
- privilégier les dispositifs intra-utérins (DIU) en l'absence de contre-indication classique ;
- utiliser les œstroprogestatifs et progestatifs, en l'absence de contre-indication notamment vasculaire ou métabolique, chez les femmes qui prennent un traitement ARV ne comportant pas d'inducteurs enzymatiques ; en cas d'interaction médicamenteuse, de proposer soit une contraception non hormonale soit l'adoption d'un ARV sans interaction avec les stéroïdes ;
- doubler la posologie de la contraception d'urgence en cas de prise d'inducteurs enzymatiques ou orienter vers une pose de DIU en urgence.

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 qu'une dose de 100 mg de mifépristone (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. Il est possible de poser un DIU au décours d'une aspiration chirurgicale.
Enfin, la prévalence plus élevée du VIH chez les femmes en demande d'IVG doit inciter à proposer un dépistage dans ce cadre.

Conclusion

Il subsiste des lacunes dans la recherche sur « contraception et VIH » et il est nécessaire de poursuivre des études épidémiologiques et cliniques. Il manque aussi des données sur les interactions contraception hormonale-ARV, et les données de pharmacocinétique et pharmacodynamique sont insuffisamment prises en compte dans la pratique clinique. Des recherches supplémentaires sont là aussi nécessaires.
Les résultats de l'enquête ECHO, au-delà de la question du risque de transmission du VIH, mettent en évidence l'importance de donner accès à une diversification des moyens de contraception pour optimiser la couverture contraceptive : comprendre pourquoi le DMPA est si largement utilisé et comment améliorer l'acceptabilité et la disponibilité d'autres méthodes contraceptives très efficaces dans ces contextes ont été identifiés comme des besoins de recherche essentiels [25]. Les recherches en sciences sociales et sur les services de santé sont nécessaires pour déterminer quels facteurs peuvent contribuer à des taux élevés d'utilisation du DMPA. Enfin, l'intégration des services liés au VIH et à la planification familiale est une étape clé qui peut permettre de fournir des services de contraception de haute qualité aux femmes vivant avec le VIH ou exposées au risque de le contracter. Si l'utilisation globale de la PrEP se développe chez les femmes en âge de procréer, avec exposition au risque de grossesses non prévues dans le cadre de rapports non protégés par les préservatifs, il sera essentiel d'explorer les possibilités d'offrir la PrEP dans les programmes de santé sexuelle et de la reproduction et d'intégrer ces services dans les programmes de PrEP.
Mais toutes les prescriptions de contraception, ainsi que la mise en place de structures dédiées avec un approvisionnement effectif de la palette de moyens contraceptifs, ne pourront être efficientes que si, dans le même temps, il existe un changement du regard social sur la sexualité des femmes et la discrimination liée à la séropositivité au féminin. Comme le rappelle la définition de l'OMS de la santé sexuelle : « *La santé sexuelle exige une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles agréables et sécuritaires, sans coercition, ni discrimination et ni violence. Pour atteindre et maintenir une bonne santé sexuelle, les droits humains et droits sexuels de toutes les personnes doivent être respectés, protégés et réalisés.* »

Liens d'intérêt
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] Bernheim P. Petite histoire de la contraception. Pharmacie principale. [Internet] https://m.pharmacie-principale.ch/themes-sante/sexualite/petite-histoire-de-la-contraception

[2] Charissou A. Histoire de la contraception à travers le prisme des inégalités hommes-femmes et du marketing pharmaceutique » CNFPT, août 2018. [Internet] https://e-communautes.cnfpt.fr/sites/default/files/fichiers_partages/180812_histoire_contraception_cnfpt_v1.2.pdf

[3] Bonnet D, Guillaume A. La santé de la reproduction : une émergence des droits individuels. In : Guillaume A, Khlat M (eds). Santé de la reproduction au temps du Sida en Afrique. Les collections du CEPED, 2004:11-17.

[4] Singh S, Darroch J, Ashford L. in Les coûts et les avantages d'investir dans la santé sexuelle et reproductive 2014. Rapport Institut Gutmatcher, UNFPA, 2014.

[5] OMS. Statistiques sanitaires mondiales, 2014.

[6] Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: A randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet* 2019;394:303-13. *Erratum in: Lancet* 2019;394:302.

[7] Collectif inter-associatif Femmes et VIH. Le VIH, révélateur des inégalités pour les femmes.

[8] Desclaux A, Msellati P, Sow K. Les femmes à l'épreuve du VIH, dans les pays du Sud. Genre et ccès universel à la prise en charge. Paris : ANRS, Collection Sciences Sociales et sida, 2011.

[9] Sow K. De l'exception à la « normalisation » : anthropologie de la santé reproductive confrontée au VIH au Sénégal. Thèse de Doctorat en anthropologie, Université d'Aix Marseille, 2013.

[10] UNFPA. La mère-enfant. Face aux défis de la grossesse chez l'adolescente. 2013. [Internet] https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/FR-SWOP2013.pdf

[11] Les femmes : au cœur de la lutte contre le VIH pour les enfants. UNICEF, 2018.

[12] Dann G. Le comportement sexuel et l'utilisation de contraceptifs parmi les jeunes en Afrique de l'Ouest. PRB, 2013.

[13] Family Planning 2020. Global Consensus Statement: Expanding Contraceptive Choice for Adolescents and Youth to Include Long-Acting Reversible Contraception.

[14] Des promesses à tenir. Rapport du FNUAP, 2012.

[15] Vue d'ensemble : investir dans la contraception et la santé maternelle et néonatale. Institut Gutmacher, 2017.

[16] Jaffré Y, Pratiques d'acteurs dans les domaines de la fécondité et de la contraception en Afrique de l'Ouest : une contribution anthropologique. In : Jaffré Y, Arcens Somé M Atobrah D, *et al.* Fécondité et contraception en Afrique de l'Ouest : une contribution anthropologique. Éditions Faustroll, 2012.

[17] Beltzer N, Bajos N. De la contraception à la prévention : les enjeux de la négociation aux différentes étapes des trajectoires affectives et sexuelles. In : Bajos N, Bozon M, (dir). Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. Paris : La Découverte, 2008. pp. 437-60.

[18] Bajos N, Teixeira M, Adjamagbo A, *et al.* Tensions normatives et rapport des femmes à la contraception dans 4 pays africains Institut national d'études démographiques. *Population* 2013;68:17-39.

[19] Andro A, Desgrées du Loû A. La place des hommes dans la santé sexuelle et reproductive. Enjeux et difficultés. *Autrepart* 2009;4:3-12.

[20] Bonnet D, Guillaume A. La santé de la reproduction : une émergence des droits individuels. In : Guillaume A, Khlat M (eds). Santé de la reproduction au temps du Sida en Afrique. Les collections du CEPED, 2004:17-21.

[21] OMS. Admissibilité à la contraception pour les femmes à haut risque de VIH. 2019.

[22] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts sous la direction de P. Morlat. Désir d'enfant et grossesse. CNS ANRS 2018.

[23] Pyra M, Heffron R, Mugo NR, *et al.* Effectivness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. *AIDS* 2015;29:2353-9.

[24] Stringer EM, Kaseba C, Levy J, *et al*. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:144.e1-8.

[25] Riley HEM, Steyn PS, Achilles SL, *et al*. Hormonal contraceptive methods and HIV: research gaps and programmatic priorities. *Contraception* 2017;96:67-71.

Populations clés et discriminations

Fatiha Razik, Mehdi Karkouri

Introduction

La discrimination consiste à traiter un individu ou un groupe d'individus avec partialité ou préjugé, en se basant sur un jugement de valeur. Elle résulte de la stigmatisation, qui regroupe un ensemble d'attitudes et croyances défavorables à l'encontre de quelqu'un ou de quelque chose. Ainsi, la stigmatisation liée au VIH consiste en un ensemble d'attitudes et de croyances défavorables à l'encontre des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), leur famille, leurs amis, leurs groupes sociaux, leurs communautés, voire des personnes dont on pense qu'elles vivraient avec le VIH, entraînant leur discrimination [1].

La discrimination constitue une violation des droits humains fondamentaux tels que le droit à la santé, à l'emploi, l'accès à des services juridiques et à des prestations sociales. Selon la Commission des Nations unies pour les droits humains, la discrimination des personnes vivant ou supposées vivre avec le VIH est une violation flagrante des droits de l'Homme [2]. Il en va ainsi pour certaines populations clés : les professionnel(le)s du sexe, les hommes homosexuels et autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), les personnes transgenres et les personnes qui utilisent des drogues injectables. Ces personnes, à très haut risque de contracter une infection VIH, se heurtent à une importante stigmatisation en raison de leur sexe, de leur orientation sexuelle, de leur identité de genre ou de leur statut de travailleu(r)ses du sexe.

La discrimination constitue un obstacle majeur à la lutte contre les maladies, notamment la riposte au sida. Elle tend à créer un environnement hostile et, donc, à ne pas encourager les populations clés à fréquenter et utiliser les services de prévention, de soins et de soutien. À l'échelle mondiale, les populations clés et leurs partenaires sexuels représentent 47 % des nouvelles infections VIH ; ce taux varie selon les régions, dépassant 95 % en Europe de l'Est, en Asie Centrale et au Moyen-Orient et en Afrique du Nord [3]. Des données récentes, nombreuses, démontrent que la stigmatisation et la discrimination constituent de véritables freins, qui affectent lourdement l'accès des populations clés aux différents services (santé, sociaux, juridiques...), impératifs pour une riposte efficiente à l'infection par le VIH.

Discriminations liées aux soins

Freins à l'accès aux soins

La stigmatisation liée au VIH est un obstacle reconnu au dépistage du VIH, à la divulgation du statut sérologique, aux soins continus et à l'observance du traitement antirétroviral dans toutes les régions du monde. Une méta-analyse montre que les PVVIH se sentant très stigmatisées en raison de leur statut VIH sont 2,4 fois plus susceptibles de retarder leur entrée dans des programmes de soin [4].

Selon l'ONUSIDA [5], entre 2013 et 2016, le pourcentage des HSH ayant pris la décision d'éviter ou de retarder des soins de santé en raison de la peur de la stigmatisation par les prestataires de soins de santé s'élevait à près de 40 % au Burkina Faso, 35 % au Swaziland et 22 % en Côte d'Ivoire. Au Kenya, environ 72 % des travailleuses du sexe et 54 % des travailleurs du sexe ont déclaré avoir été victimes de stigmatisation par les soignants [6]. À Saint-Pétersbourg (Russie), 30 % des travailleuses du sexe ont été confrontées à des refus des soins médicaux et 58 % n'ont pas consulté de médecin par crainte que ce dernier les traite mal [7].
Cette discrimination frappe très largement les personnes transgenres, parfois au sein même de la communauté des lesbiennes, gays, bisexuels, transgenres et intersexes (LGBTI). En Argentine, 40,7 % des femmes transgenres interrogées ont déclaré avoir évité le recours à des soins en raison de leur identité transgenre [8]. Dans les pays du Nord, malgré des avancées certaines, la situation des discriminations demeure globalement préoccupante. Dans une enquête nationale sur la discrimination transgenre aux États-Unis, 28 % des personnes transgenres interrogées déclarent avoir été victimes de harcèlement en milieu médical, 19 % ont été confrontées à un refus de soins et 28 % ont reporté les soins en raison de discrimination [9].
Conséquence majeure, cette peur de la discrimination et de la stigmatisation incite ces populations à rester cachées, sans accès aux soins ni à la prévention combinée du VIH avec la prophylaxie préexposition (PrEP) ou à la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), alors même qu'elles représentent une population à très haut risque, en danger pour elles mêmes tout en étant un élément clé du contrôle de l'épidémie.

Freins à l'accès au dépistage

L'accès au dépistage est la pierre angulaire de toute politique de prévention. Pour les populations clés, le dépistage périodique du VIH est recommandé au moins une fois par an par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [10], voire tous les trois mois selon la dernière mise à jour des recommandations françaises [11] compte tenu d'un risque d'acquisition du VIH estimé 27 fois plus élevé chez les HSH, 13 fois plus élevé pour les professionnelles du sexe et 13 fois plus élevé pour les femmes transgenres [12]. Les inquiétudes sur le respect de la confidentialité du dépistage du VIH et la peur de la divulgation intempestive de la séropositivité s'avèrent dissuasives. Une étude américaine rapporte que les HSH et les femmes transgenres à New York recourent moins aux services de dépistage du VIH par crainte de la stigmatisation liée au VIH et d'une potentielle divulgation de leur séropositivité [13]. En 2008, l'OMS rapporte que, dans des études menées en Inde, en Indonésie, aux Philippines et en Thaïlande, 34 % des PVVIH interrogés ont affirmé que les agents de santé n'ont pas respecté la confidentialité vis-à-vis du résultat de leur statut sérologique [14]. Une enquête de l'ONUSIDA réalisée entre 2011 et 2016 montre toujours des atteintes à la confidentialité dans des établissements de santé répertoriés dans 31 pays pour lesquels des données sont disponibles. Dans sept pays (République de Moldavie, Yémen, Kirghizistan, Ile Maurice, Bolivie, Kazakhstan, Nigeria) une PVVIH sur cinq a déclaré qu'un professionnel de la santé avait révélé son statut VIH sans son consentement. Au Brésil, plus de 10 % des travailleuses du sexe ont déclaré avoir évité le dépistage du VIH par peur d'être stigmatisées par les prestataires de soins de santé ; aux îles Fidji, ce chiffre est de 60 % chez les travailleuses du sexe et de plus de 30 % chez les HSH [5].

Freins à l'accès aux services de santé sexuelle et reproductive

La stigmatisation et la discrimination entravent considérablement l'accès aux services de santé sexuelle et reproductive pour toutes les populations clés. La santé sexuelle est un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité et non pas simplement l'absence de maladie, de dysfonctionnement ou d'infirmité ; elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence [15]. Des violences sexuelles extrêmes, notamment des viols collectifs et des rapports sexuels forcés non protégés, ont étés rapportés parmi des travailleurs du sexe masculins, féminins et transgenres, y compris pendant leurs arrestations et leurs détentions [16].
Certains professionnels de santé voient les populations clés presque exclusivement comme des facteurs de propagation du VIH et se concentrent souvent sur les actions de lutte contre le VIH au détriment des besoins plus larges de la communauté, notamment en matière de santé sexuelle et reproductive. Aux États-Unis, 50 % des personnes transgenres interrogées ont mis en exergue le manque de connaissances des prestataires de santé et ont déclaré avoir dû enseigner à leurs prestataires médicaux les soins à apporter aux transgenres [9]. Récemment, 61 % des pays ont répondu à l'ONUSIDA que leur stratégie nationale de lutte contre le sida n'aborde pas la question des personnes transgenres [17]. Les services de santé sexuelle et reproductive adoptent souvent une approche hétéronormative c'est-à-dire exclusivement orientée vers les besoins des femmes cisgenres hétérosexuelles. Plusieurs études menées entre 2004 et 2014 attestent des difficultés des LGBTI à accéder aux services de santé du fait des attitudes hétéronormatives imposées par les professionnels de la santé [18]. Très peu de services de santé sexuelle et reproductive et de réduction des risques sont complets et adaptés aux besoins des populations clés, et ils sont en outre souvent mal intégrés au reste des services de santé. Malgré les efforts consentis dans ces services dédiés, les obstacles structurels tels que la marginalisation sociale et économique et la criminalisation des populations clés sont rarement pris en compte.
Les programmes de santé sexuelle et reproductive ne prennent pas en considération les maltraitances auxquelles sont confrontées les populations clés, telles que les touchers rectaux superflus, la coercition médicale et la stérilisation forcée des personnes transgenres qui est pratiquée dans de nombreux pays où il est légal de changer de genre [19]. Cette violence structurelle entrave le droit des personnes transgenres à être parents et leur droit d'accéder aux soins médicaux sans avoir à subir de coercition et, enfin, elle compromet leur intégrité physique. La Cour européenne des droits de l'Homme a reconnu en 2017 que l'obligation de stérilisation viole le droit fondamental des individus à la vie privée et à la vie de famille mais, en pratique, rares sont les pays qui ont suivi [20].

Discriminations sociales

Dans de nombreux pays, certaines lois discriminatoires vis-à-vis des communautés LGBTI favorisent un climat de violence et de marginalisation. Les personnes LGBTI souffrent de stigmatisation sociale, d'exclusion sur le lieu de travail, à leur domicile, dans les établissements de santé et dans bien d'autres aspects du quotidien. Elles peuvent perdre leur emploi, être brutalisées, privées d'un traitement médical approprié,

rejetées par leurs parents, forcées à se marier ou à avoir des enfants. En Inde, 30 % à 60 % des HSH sont mariés de force à des femmes [21].
En 2018, une étude de l'Institut Belge rapporte qu'un transgenre sur trois interrogé subit de la discrimination au travail, avec un taux de chômage plus élevé parmi la communauté transgenre et des démissions pour 8 % des personnes en raison des réactions des collègues ou des employeurs ; un transgenre sur quatre n'a même pas osé poser sa candidature [22].
La violence homophobe et transphobe a été signalée dans toutes les régions du monde. Elle prend la forme d'agressions et de brutalités verbales répétées ou d'agressions physiques, de tortures. Même si elle varie selon les pays, elle reste élevée et commune. Ainsi, la proportion des HSH ayant subi des violences physiques au cours des 12 derniers mois est comprise entre 2,6 % à Colombo (Sri Lanka) et 61,7 % à Kampala (Ouganda). Plus de la moitié des travailleuses du sexe interrogées dans sept villes d'Afrique du Sud ont déclaré avoir été victimes de violences physiques au cours des 12 derniers mois [5]. En France, l'étude Pro santé de 2010-2011 révèle qu'entre 36 % et 50 % des professionnelles du sexe interrogées exerçant leur activité dans la rue avaient subi des violences [23]. La violence s'excerce dans l'espace public ou en privé, perpétrée par les proches, les forces de l'ordre, des inconnus... Elle peut aller du harcèlement moral à l'intimidation, jusqu'à la survenue de voies de fait, de lynchage ou, à l'extrême, au meurtre. Si, dans certains pays, les violences motivées par l'orientation sexuelle ou l'identité sexuelle sont considérées comme des crimes de haine, ailleurs ces actes restent le plus souvent impunis, soit parce que les victimes n'osent pas porter plainte, ce qui dévoilerait leur appartenance à la communauté LGBTI, soit parce que la société et le système judiciaire ne sont pas enclins à accorder à des personnes issues de ces populations clés leurs droits ou estiment que ces violences sont méritées et motivées par le comportement des victimes. À l'extrême, certains gouvernements peuvent même encourager cette violence, comme aux Philippines où les assassinats de personnes impliquées dans l'usage de drogue, sans distinction aucune entre *dealer* et consommateur, sont totalement impunis voire encouragés par l'État, qui a adopté une politique antidrogue basée sur la répression la plus dure et sur la violence.
Les femmes transgenres sont victimes de violences et de dénis de services de santé dans des proportions alarmantes, voire de meurtres impunis [24]. Selon les données du *Trans Murder Monitoring Project* de l'organisation Transgender Europe, 2 982 cas de meurtres de personnes transgenres des deux sexes ont été signalés dans 72 pays dans le monde entier entre le 1er janvier 2008 et le 30 septembre 2018. Du 1er octobre 2017 au 30 septembre 2018, un total de 369 cas de meurtres ont été signalés ; parmi les victimes dont les professions sont connues, 62 % sont des travailleuses du sexe [25].
Selon l'OMS, près du tiers des femmes, dans le monde, vont souffrir de violences infligées par leur partenaire intime, que ces violences soient physiques, sexuelles ou mentales [26]. La violence à l'égard des femmes et leur discrimination sont un puissant moteur de propagation de l'infection à VIH et des IST, empêchant soutien, partage du statut sérologique ou accès à des services de santé.
Cette discrimination basée sur la violence se majore, lorsqu'il s'agit de professionnelles de sexe, d'une stigmatisation sociale, sociétale et religieuse. Le rapport de forces est en défaveur des travailleuses du sexe par rapport à leurs clients, ne leur permettant pas d'imposer l'utilisation de moyens de prévention de l'infection à VIH et des autres IST et réduisant considérablement leur capacité de négociation du sexe sans risques. En Éthiopie et au Kenya, près de 60 % et 79 %, respectivement, des travailleuses du sexe ont déclaré avoir été victimes de violence au travail [16]. Les femmes victimes de

violence conjugale sont 1,5 fois plus susceptibles de contracter le VIH que les femmes ne subissant pas cette violence [26]. La discrimination envers les femmes vivant avec le VIH peut prendre divers aspects : refus de soins, stérilisation volontaire, injonctions à ne pas avoir d'enfants et contraception forcée... Il en va de même pour les travailleuses du sexe et les femmes qui utilisent des drogues par voie injectable.

Criminalisation des populations clés

L'épidémie de l'infection par le VIH n'est pas seulement un problème majeur de santé publique, mais aussi une crise des droits de l'Homme et de la justice sociale [27]. La criminalisation de la transmission du VIH n'est qu'un exemple de la stigmatisation vis-à-vis des PVVIH. Plusieurs pays ont adopté cette attitude, à l'évidence contre-productive. Les cas de contamination intentionnelle du VIH ayant abouti sont extrêmement rares, voire anecdotiques. Récemment, un article publié par le *Journal of the International AIDS Society* a repris la déclaration de consensus sur le virus et sa transmission destinée aux acteurs de la justice. Cette déclaration a été publiée lors de la 22e Conférence internationale sur le sida, AIDS 2018, et préconise de prendre en compte les données scientifiques pour éviter les erreurs judiciaires dans les jugements relatifs à la transmission du VIH. Cet article rappelle notamment qu'il n'y a pas de possibilité de transmission associée à un rapport sexuel vaginal, anal ou oral quand un préservatif intact a été utilisé correctement ou lorsque le partenaire vivant avec le VIH a une charge virale indétectable [28].

La discrimination des populations clés est inscrite dans des lois qui peuvent, dans près de 70 pays dans le monde, pénaliser l'homosexualité jusqu'à la peine de mort. C'est le cas récemment du Sultanat de Brunei, qui rejoint les nations sanctionnant les relations sexuelles entre adultes de même sexe par la peine de mort, telles l'Arabie saoudite, la Mauritanie, certaines provinces du Nigeria, la Somalie, le Soudan et le Yémen [29]. Cependant, quelques rares avancées sont notées, comme en Inde où la Cour suprême a rendu un jugement historique décriminalisant les relations sexuelles consenties entre adultes de même sexe, faisant tomber une partie de l'article 377 du Code pénal indien, qui, entre autres choses, criminalisait les actes homosexuels en tant que « délit contre nature ». Le 6 septembre 2018, le tribunal a déclaré à l'unanimité que cette loi était inconstitutionnelle.

Les lois criminalisant les populations clés peuvent, dans certains pays, s'étendre aux relations sexuelles consenties entre adultes de sexe différent, très souvent au commerce du sexe et, bien sûr, à l'utilisation de drogue. Selon les données de l'ONUSIDA [5], plus d'une centaine de pays criminalisent certains aspects du commerce du sexe et 17 pays criminalisent ou poursuivent les personnes transgenres.

Il a été démontré depuis longtemps, dans l'histoire de la lutte contre le VIH/sida, que la criminalisation du travail du sexe accroît la vulnérabilité au VIH et aux autres infections sexuellement transmissibles [30]. Les lois punitives ne constituent pas une réponse efficace au défi de santé publique que pose le VIH. Parmi les travailleurs du sexe en Russie et aux États-Unis, 80 % et 48 %, respectivement, ont déclaré que la police leur avait pris leurs préservatifs. En Namibie, 50 % des travailleurs du sexe ont déclaré que la police a détruit leurs préservatifs, ce qui conduit 7 % d'entre eux à avoir des relations sexuelles non protégées [31].

Les lois criminalisant le travail du sexe, la consommation de drogues, les relations entre personnes de même sexe, la non-conformité aux normes de genre ainsi que la

non-divulgation du statut sérologique et la transmission du virus reflètent et renforcent les préjugés sociétaux sur les populations clés. Au Cameroun, où les relations sexuelles entre personnes de même sexe sont punies d'une peine maximale de cinq ans d'emprisonnement, la criminalisation pousse les parents ou les parents potentiels à mener une double vie [21]. La criminalisation vulnérabilise davantage les populations clés à la violence, au harcèlement policier et au risque d'ingérence dans leur vie privée, mais elle réduit également leur accès à des soins médicaux essentiels, au soutien social et aux services juridiques. Pour exemple, une enquête sur les travailleuses du sexe en Russie a révélé que le viol pendant le travail sexuel a été rapporté par les deux tiers des répondants et la coercition sexuelle exercée par la police a été signalée par plus d'un tiers [16]. La criminalisation affecte aussi la stabilité économique et matérielle des familles en entravant leur accès au logement et à l'emploi. En raison de lois criminalisant le travestissement et le fait d'imiter le sexe opposé, les personnes transgenres et les personnes qui ne se conforment pas aux normes de genre risquent d'être poursuivies en justice [32].
Enfin, les conséquences désastreuses des politiques antidrogue basées sur la répression, tendance mondiale depuis plusieurs décennies, ne sont plus à démontrer. Les politiques mondiales à ce sujet ont du mal à s'écarter des voies de la répression, comme en témoigne la déclaration issue du débat ministériel de la 62e session de la Commission des stupéfiants de l'UNODC, qui s'est tenue les 14 et 15 mars 2019 à Vienne, et qui n'a pas changé de ligne de conduite. L'*International Drug Policy Consortium* (IDPC), réseau mondial de plus de 180 organisations non gouvernementales réunies pour promouvoir des politiques en matière de drogue fondées sur les droits humains, la sécurité humaine, l'inclusion sociale et la santé publique, a exprimé ainsi sa préoccupation et sa déception tout en rappelant les effets dévastateurs du contrôle répressif des drogues au cours de la dernière décennie [33] :

- augmentation de 60 % du nombre de décès liés à la drogue entre 2000 et 2015, avec 450 000 décès en 2015 ;
- au moins 3 940 personnes ont été exécutées pour infraction liée à la drogue au cours de la dernière décennie, et 33 juridictions ont maintenu la peine de mort pour les infractions liées à la drogue, en violation des normes internationales ;
- environ 27 000 exécutions extrajudiciaires lors de la répression de la drogue aux Philippines ;
- plus de 71 000 décès par surdose aux États-Unis en 2017 seulement ;
- incarcération de masse alimentée par la criminalisation des consommateurs de drogues : 1 détenu sur 5 est incarcéré pour des infractions en matière de drogue, principalement pour possession pour usage personnel.

Ce bilan n'inclut pas les effets sur la transmission des infections, dont les infections à VIH et/ou VHC auxquelles les usagers de drogue paient un très lourd tribut, comme en témoignent toutes les études de séroprévalence à travers le monde. Elles montrent des prévalences d'infection au VHC le plus souvent de plus de 60 % dans les communautés de personnes qui s'injectent des drogues, ou encore jusqu'à 15,5 % pour l'infection à VIH dans certaines régions du monde où les personnes qui s'injectent des drogues représentent jusqu'à 10 % du total des PVVIH (30 % en dehors de l'Afrique), selon l'OMS. Enfin, les populations clés sont socialement marginalisées, souvent criminalisées et victimes de diverses violations des droits de l'Homme qui les rendent plus vulnérables au VIH. Les défis liés à la riposte mondiale au VIH/sida demeurent présents, avec un taux d'infection en hausse dans de nombreux milieux et la persistance de la stigmatisation

et de la discrimination. Le rejet social, la discrimination, la privation des droits élémentaires et la pénalisation des populations clés nuisent à la réalisation des objectifs des programmes. Il est fondamental de mettre l'accent sur les droits humains des populations clés, surtout les droits à la santé, à la non-discrimination, à l'accès à l'information, et le droit à une participation réelle en faisant en sorte qu'ils soient au cœur de la riposte mondiale au VIH, afin de bâtir des systèmes de santé plus réactifs, inclusifs et durables.

Comment en finir avec la discrimination et la stigmatisation ?

On peut schématiquement catégoriser les principales causes de la stigmatisation des populations clés en trois grands groupes :
- l'absence de prise de conscience de la stigmatisation et en quoi elle est dommageable à la santé mentale et physique des personnes ;
- la peur du contact par peur de la transmission du VIH ou d'autres maladies, en raison d'une connaissance incomplète de la transmission des infections, notamment à VIH (y compris chez les professionnels de la santé) ;
- les valeurs liées aux populations clés (comportement inapproprié ou immoral).

C'est sur ces facteurs que les efforts doivent être déployés pour venir à bout des discriminations et des barrières à la lutte contre les maladies.
La lutte contre la stigmatisation et la discrimination est un composant essentiel de toute riposte au sida et aux autres infections sexuellement transmissibles. Les interventions doivent se faire à trois niveaux : celui de l'individu, celui de l'environnement et, enfin, au niveau politique.
Les programmes de prise en charge doivent comporter une formation des professionnels de la santé sur les questions de discrimination et de stigmatisation et leurs conséquences délétères, sur les modes de transmission du VIH et des autres IST pour combattre les idées fausses, et ils doivent être formés sur les précautions universelles lors des soins. Enfin, il faut travailler sur les représentations de la société sur la question de l'association du VIH et des IST avec les comportements jugés immoraux, et fournir un espace de réflexion sur les valeurs et les jugements moraux, espace sûr et bienveillant. Le référentiel universel des droits humains est le seul susceptible d'être utilisé et d'être applicable à tous.
Dans le monde du travail, pour réduire les discriminations en milieu de soins, les responsables doivent s'assurer de l'accès correct des professionnels de santé à la formation, l'information et à l'équipement nécessaires pour respecter les précautions universelles et prévenir la transmission professionnelle du VIH et des autres infections à transmission sanguine, y compris la disponibilité de la prophylaxie post-exposition (PEP).
Enfin, concernant les politiques, celle-ci doivent éviter les lois et réglementations discriminatoires et/ou coercitives, incompatibles avec les principes des droits humains et de dignité. Elles doivent également mettre en place des mécanismes efficients de plainte avec des réponses juridiques fermes. L'application de normes juridiques protectrices responsabilise et encourage les communautés des populations clés à accéder aux services et au soutien dont ils ont besoin et à faire face à la discrimination.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] UNAIDS. Reduction of HIV-related stigma and discrimination. Guidance note, 2014. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/ReductionofHIV-relatedstigmaanddiscrimination

[2] Nations Unies. Haut Commissariat aux Droits de l'Homme. VIH/SIDA et les droits de l'homme. [Internet] https://www.ohchr.org/FR/Issues/HIV/Pages/HIVIndex.aspx

[3] UNAIDS. Miles to go. Closing gaps, breaking barriers, righting injustices. Global AIDS Update 2018. [Internet] https://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/2018-global-aids-update-slides-part1

[4] Gesesew HA, Tesfay Gebremedhin A, Demissie TD, *et al.* Significant association between perceived HIV related stigma and late presentation for HIV/AIDS care in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0173928.

[5] ONUSIDA. Faire face à la discrimination – Surmonter la stigmatisation et la discrimination liées au VIH dans les établissements de santé et ailleurs. 2017. [Internet] https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2017/confronting-discrimination

[6] Nyblade L, Reddy A, Mbote D, *et al.* The relationship between health worker stigma and uptake of HIV counseling and testing and utilization of non-HIV health services: The experience of male and female sex workers in Kenya. *AIDS Care* 2017;29:1364-72.

[7] King EJ, Maman S, Bowling JM, *et al.* The influence of stigma and discrimination on female sex workers' access to HIV services in St. Petersburg, Russia. *AIDS Behav* 2013;17:2597-603.

[8] Socías ME, Marshall BD, Arístegui I, *et al.* Factors associated with healthcare avoidance among transgender women in Argentina. *Int J Equity Health* 2014;13:81.

[9] Transgender Discrimination Survey. Washington: National Center for Transgender Equality and National Gay and Lesbian Task Force, 2011. [Internet] https://transequality.org/issues/us-trans-survey

[10] WHO. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva: World Health Organization; 2015. 188 p. [Internet] https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/

[11] Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts. Sous le direction du Pr P. Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. 2018. [Internet] https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/

[12] ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2018. [Internet] http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf

[13] Golub SA, Gamarel KE. The impact of anticipated HIV stigma on delays in HIV testing behaviors: Findings from a community-based sample of men who have sex with men and transgender women in New York City. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:621-7.

[14] WHO; UNAIDS; UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report. Geneva: WHO; 2008.

[15] WHO. Defining sexual health. Report of a technical consultation on sexual health, 28-31 January 2002, Geneva. [Internet] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/sexual_health/defining_sh/en/

[16] UNAIDS. The gap report. 2014. [Internet] http://files.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf

[17] ONUSIDA. The 2014 Gap Report: Transgender People. [Internet] https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/08_Transgenderpeople.pdf

[18] Alencar Albuquerque G, de Lima Garcia C, da Silva Quirino G, *et al.* Access to health services by lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: Systematic literature review. *BMC Int Health Hum Rights* 2016;16:2.

[19] Transgender Europe. Legal Gender Recognition. [Internet] https://tgeu.org/issues/legal-gender-recognition/

[20] Human Rights Victory! European Court of Human Rights ends Forced Sterilisation. Transgender Europe, 6 April 2017. [Internet] https://tgeu.org/echr_end-sterilisation/

[21] Solomon SS, Mehta SH, Latimore A, *et al.* The impact of HIV and high-risk behaviours on the wives of married men who have sex with men and injection drug users: Implications for HIV prevention. *J Int AIDS Soc* 2010;13 Suppl2:S7.

[22] Institut pour l'égalité des femmes et des hommes. Être une personne transgenre en Belgique – Dix ans plus tard. Bruxelles, 2018. [Internet] https://igvm-iefh.belgium.be/fr/publications/etre_une_personne_transgenre_en_belgique_dix_ans_plus_tard

[23] Lot F, Hajman E, Le Grand E, *et al.* Étude ProSanté 2010-2011 sur l'état de santé, l'accès aux soins et l'accès aux droits des personnes en situation de prostitution rencontrées dans des structures sociales et médicales. *Bull Epidémiol Hebd* 2013;(39-40):517-23.

[24] Violence Against Transgender Women In Latin America Thwarts HIV Efforts. By Hope Gillette, Huffington Post, 04 Mar 2013.

[25] Trans Day of Remembrance (TDoR) 2018 [Internet] https://transrespect.org/en/tmm-update-trans-day-of-remembrance-2018/

[26] WHO, London School of Hygiene & Tropical Medicine, South African Medical Research Council. Global and regional estimates of violence against women: Prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. Geneva: World Health Organization; 2013. 51 p. [Internet] https://apps.who.int/iris/handle/10665/85239?locale-attribute=fr&

[27] PNUD. Le VIH et le droit : risques, droits et santé. Rapport de la Commission mondiale sur le VIH et le droit. Juillet 2012. [Internet] https://www.undp.org/content/undp/fr/home/librarypage/hiv-aids/hiv-and-the-law--risks--rights---health.html

[28] Barré-Sinoussi F, Abdool Karim SS, Albert J, *et al. Expert* consensus statement on the science of HIV in the context of criminal law. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25161.

[29] ILGA. State-Sponsored Homophobia Report 2019. [Internet] https://ilga.org/state-sponsored-homophobia-report

[30] NSWP. The Impact of Criminalisation on Sex Workers' Vulnerability to HIV and Violence. 2017. [Internet] https://www.nswp.org/resource/the-impact-criminalisation-sex-workers-vulnerability-hiv-and-violence

[31] Center for HIV Law and Policy. Criminalizing Condoms: How Policing Practices Put Sex Workers and HIV Services at Risk in Kenya, Namibia, Russia, South Africa, the United States, and Zimbabwe; Acacia Shields; Open Society Foundations (2012). [Internet] https://www.hivlawandpolicy.org/resources/criminalizing-condoms-how-policing-practices-put-sex-workers-and-hiv-services-risk-kenya

[32] ILGA. Homophobie d'État 2017. 210 p. [Internet] https://ilga.org/sites/default/files/ILGA_State_Sponsored_Homophobia_2017_French%20%282%29.pdf

[33] IDPC. The "Vienna consensus" stifles progres on UN drug policy. Statement from the International Drug Policy Consortium. 14 March 2019. [Internet] http://fileserver.idpc.net/library/Public-IDPC-statement_FINAL.pdf

Les mutilations sexuelles féminines

Maëlle Prioux, Isabelle Audigé, Claire Tantet

Les mutilations sexuelles féminines (MSF) concernent plus de 200 millions de femmes dans le monde. Pour les populations touchées, essentiellement originaires d'Afrique subsaharienne, les MSF font partie de l'histoire personnelle de beaucoup de femmes suivies pour le VIH. Compte tenu des conséquences potentiellement lourdes de ces mutilations, leur dépistage médical est primordial pour pouvoir informer et orienter vers une consultation spécialisée. L'objet de ce chapitre est donc de présenter des généralités sur les MSF, décrire la prise en charge mise en place dans certains services de maladies infectieuses et proposer des outils pratiques de dépistage pour les professionnels.

Définition et historique

Les MSF, également connues sous le nom d'*« excision »* ou de *« mutilation génitale féminine »,* ont été définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1995 comme *« toutes les interventions aboutissant à une ablation totale ou partielle des organes génitaux externes de la femme ou toute autre mutilation des organes génitaux féminins pratiquées à des fins non médicales »*.

Pour définir correctement les différents types de MSF et comprendre les complications somatiques auxquelles elles exposent les femmes et les filles, une bonne connaissance de l'anatomie clitoridienne et vulvaire est nécessaire. Partie externe des organes génitaux féminins, la vulve est un ensemble anatomique permettant, d'une part, la fermeture et la protection des parties internes mais, également, le lieu hautement innervé permettant l'émergence de sensations intenses et d'une partie du plaisir sexuel. Elle se compose principalement de la partie externe du clitoris, de l'entrée du vagin et du méat urinaire recouverts et protégés par les grandes et les petites lèvres. Le clitoris, dont la description anatomo-fonctionnelle n'a été reconnue que récemment, se compose de la partie externe, ou gland, qui est l'extrémité du genou (partie du corps du clitoris qui se coude à 90 °C sous la symphyse pubienne et recouverte de son prépuce), du corps (la réunion des piliers, en avant de l'urètre), des piliers (qui longent les bords inférieurs du bassin osseux) et des bulbes (corps spongieux qui enserrent de chaque côté les parois latérales du vagin) qui font aussi partie des corps érectiles de la femme.

L'OMS a défini quatre types de MSF [1] :

- type 1 : excision du prépuce et du gland clitoridien ;
- type 2 : excision des petites lèvres, associée ou non à celle du gland du clitoris et des grandes lèvres ;
- type 3 : appelée aussi « infibulation » ou « circoncision pharaonique ». Cela consiste en l'ablation et l'accolement des petites lèvres ou des grandes lèvres, conduisant à un rétrécissement de l'orifice vaginal. Il est important de noter que ce n'est pas l'orifice vaginal qui est suturé mais qu'il est couvert par un capuchon de peau créé par les tissus cicatriciels résultant de l'adhérence des lèvres. Ces tissus cicatriciels couvrent également le clitoris et l'urètre. Lors du premier rapport sexuel, la cicatrice se déchire, ainsi qu'au moment de l'accouchement. Certaines ethnies réinfibulent

les femmes, c'est-à-dire resuturent les lèvres sur l'orifice vaginal en post-partum. Cette pratique de réinfibulation est totalement interdite par l'OMS qui recommande à tous les praticiens de santé du monde (sages-femmes, infirmières, médecins) de désinfibuler les patientes lorsqu'ils rencontrent ce cas lors d'un accouchement. Il n'est pas rare de retrouver l'intégralité de la vulve (gland et petites lèvres) sous la cicatrice de désinfibulation ;
- type 4 : ce sont toutes les autres interventions nocives pratiquées sur les organes génitaux de la fille ou de la femme (ponction, percement, scarification, élongation, cautérisation).

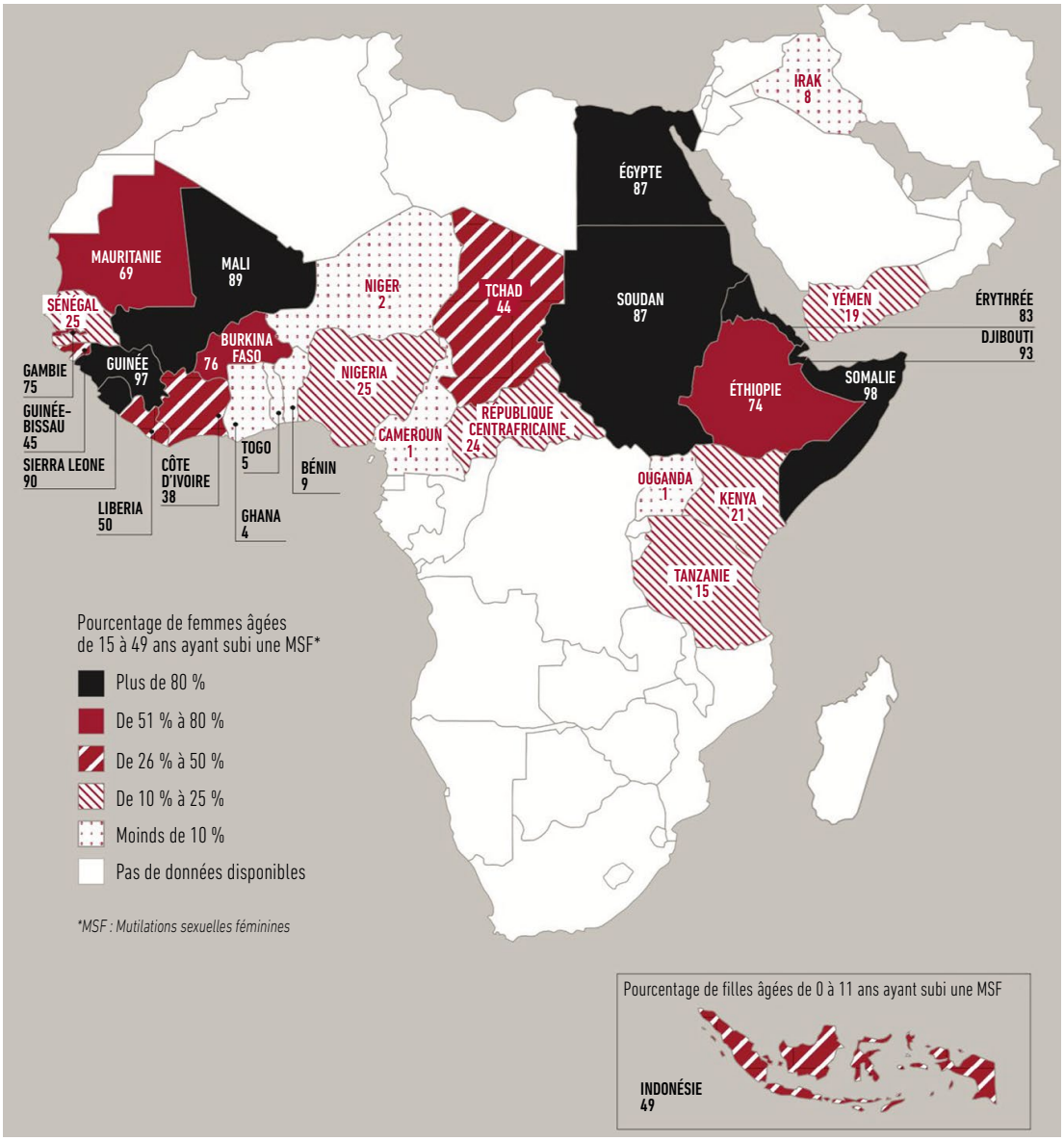
C'est une des limites de cette définition : il existe en effet beaucoup d'autres types de mutilations sexuelles, notamment le « *gukuna* » ou la réfection des petites lèvres qui, malgré leur condamnation, ont des symboliques et des implications différentes en terme de complications que les quatre types cités précédemment.
L'Égypte ancienne apparaît être le berceau des MSF dès 5000 à 6000 ans avant notre ère. Ces pratiques auraient débuté dans la région du Haut Nil puis se seraient répandue en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient. On retrouve, tout au long de l'histoire, des mutilations sexuelles dans les différents peuples. Celles-ci étaient pratiquées à but esthétique, pour préserver la virginité, pour empêcher les femmes d'avoir des rapports sexuels ou pour les « guérir » de leur histrionisme et de leur hyperexcitabilité sexuelle. Les MSF existaient avant l'apparition des religions monothéistes. Malgré cela, beaucoup d'hommes et de femmes assimilent ces pratiques à la religion et notamment à l'islam, puisque celui-ci s'est répandu dans les régions où les MSF sont pratiquées. Pourtant, aucune des sourates du Coran ne prône les MSF. Les femmes et les filles du Prophète n'étaient pas excisées, et le Coran valorise et encourage le plaisir sexuel féminin.

Épidémiologie

Dans le monde, plus de 200 millions de filles et de femmes actuellement en vie ont subi des MSF. La moitié d'entre elles vivent entre l'Indonésie, l'Égypte et l'Éthiopie [2]. Trente millions de filles risquent d'en être victimes dans les 10 prochaines années et 91,5 millions de filles et de femmes de plus de 9 ans vivent actuellement en subissant les conséquences des mutilations sexuelles féminines (*figure 1*).
Dans les pays d'Afrique subsaharienne, la prévalence estimée des MSF chez les femmes de 15 à 49 ans est de :
- plus de 80 % des femmes : Mali, Guinée-Conakry, Sierra Leone, Soudan, Somalie, Érythrée, Djibouti et Égypte ;
- entre 51 et 80 % : Mauritanie, Gambie, Burkina Faso et Éthiopie ;
- entre 26 et 50 % : Côte d'Ivoire, Liberia et Tchad ;
- de 10 à 25 % : Sénégal, Nigeria, République centrafricaine, Tanzanie, Kenya et Yémen ;
- moins de 10 % : Togo, Ghana, Niger, Bénin, Cameroun et Ouganda.

Dans les pays où la prévalence de l'excision est élevée, elle ne varie pas au sein du pays. En revanche, dans les pays où la prévalence est modérée ou faible, de larges variations sont observées au sein des différentes régions du pays, selon l'appartenance ethnique. Au Sénégal par exemple, chez les Peuls et les Toucouleurs, à l'Est du pays, plus de 80 % des filles sont excisées. En revanche, chez les Wolofs à l'Ouest, cela concerne moins de 10 % d'entre elles.

Figure 1 Prévalence des mutilations sexuelles féminines en 2016



Source : UNICEF.

Bien souvent, les membres d'un groupe ethnique donné respectent les mêmes normes sociales, notamment en matière d'excision, quel que soit l'endroit où ils vivent. Si l'on prend l'exemple de la Somalie, où la pratique de l'excision est uniformément répandue : la prévalence des MSF chez les femmes somalies vivant en Éthiopie et au Kenya est plus proche de la prévalence nationale en Somalie que dans ces pays voisins.
D'autres facteurs ont été démontrés comme influençant la prévalence des MSF : l'excision de la mère augmente le risque pour la fille de l'être, ainsi que le niveau d'éducation bas, la pauvreté des ménages et le lieu de résidence (les zones rurales étant plus exposées que les zones urbaines).
De nombreuses études sont en cours, notamment en Asie du Sud-Est. L'Unicef a estimé à 49 % le taux de femmes excisées vivant en Indonésie [2]. Des données seront bientôt disponibles pour l'Inde et la Thaïlande.

En Europe, l'épidémiologie des MSF est mal connue. Le nombre de femmes et de filles concernées a été estimé en 2011 à 500 000. Une sur deux vivrait en France ou en Angleterre et une sur deux serait née en Afrique de l'Est [3]. Des excisions sont réalisées en France mais il n'existe pas d'estimation disponible du nombre de MSF réalisées. Cependant, suite à plusieurs affaires judiciaires entre 1980 et 1995, on suppose que leur nombre a fortement diminué. La majorité des excisions ont lieu lors d'un retour en vacances dans le pays d'origine.
La plus grande partie des MSF est effectuée avant l'âge de cinq ans. Cependant, l'âge varie aussi entre les groupes ethniques d'un même pays. Au Kenya par exemple, l'âge moyen est de 9 ans pour les Somalies et de 16 ans pour les Kambas et les Kalenjines.

Médicalisation *versus* excision traditionnelle

L'excision est réalisée dans certains pays de façon traditionnelle. L'exciseuse est une femme qui la pratique au village, à l'abri des regards, à la demande des adultes et contre rémunération. L'excision est réalisée avec des lames de rasoirs et des épines végétales dans des conditions d'hygiène précaire, avec souvent le même matériel pour toutes les petites filles.
Depuis les années 1970, on assiste principalement en Égypte, au Soudan et au Kenya à une médicalisation des MSF, ce qui permet d'en justifier la pratique sous couvert du respect des normes d'hygiène et de l'emploi de l'anesthésie. Les professionnels de santé sont rémunérés pour réaliser les MSF, malgré leur interdiction dans la majorité des pays. Cela constitue une entorse grave au code d'éthique médicale et une violation du droit des femmes et des enfants, ainsi que du principe médical fondamental de ne pas porter préjudice. La médicalisation légitime la pratique de l'excision : comment défendre ensuite l'abandon de la pratique quand elle est pratiquée par des médecins ? Par ailleurs, les MSF médicalisées entraîneraient des lésions plus délabrantes car pratiquées par des professionnels qui connaissent l'anatomie et sous anesthésie, sans que l'enfant se débatte.

Conséquences des mutilations sexuelles féminines

Les conséquences sont de trois types : somatiques, psychologiques et sexologiques. Elles varient selon les femmes : certaines n'ont pas souvenir de l'excision qui a eu lieu quand elles étaient très jeunes et elles n'éprouvent ni retentissement dans leur vie sexuelle, ni trouble psychologique ou somatique. Pour d'autres, en découlent des complications. Le plus important est de revenir à la parole de la femme et de ne pas transposer certaines croyances personnelles.

Les conséquences somatiques

Elles peuvent être immédiates ou plus à long terme. L'ablation des terminaisons nerveuses et des tissus des organes génitaux entraîne une douleur aiguë intense. Face à cette douleur, l'enfant se débat et cela peut engendrer des lésions des structures anatomiques adjacentes : plaie de l'urètre, du vagin, du rectum. Si les deux artères caverneuses ou l'artère dorsale du clitoris sont lésées, la conséquence est une hémorragie très abondante par lésions du plexus de Kobelt pouvant conduire à un choc hémorragique parfois létal. Les plaies des globes vésicaux sont fréquentes. La plaie peut

s'infecter localement ou conduire à un sepsis. Si la lame de rasoir est la même pour toute les petites filles, elle est un agent de transmission bactérienne et virale.
Parmi les complications à long terme, on observe des cicatrices chéloïdes, douloureuses, des sténoses de l'urètre mais aussi des infections génitales et urinaires plus fréquentes. Elles sont responsables de douleurs chroniques. Enfin, elles sont parfois responsables de fistules rectovaginales ou vésicovaginales (type 3 des MSF).

Les conséquences psychologiques

Le geste peut provoquer un traumatisme psychologique compte tenu du choc, de la douleur et de l'utilisation de la contrainte physique par celles qui pratiquent l'intervention. Les femmes peuvent présenter un syndrome de stress post-traumatique, des troubles anxieux, une dépression, des difficultés sexuelles [4]. Il est important de noter que les conséquences psychologiques ne sont pas liées aux types de MSF, à la différence des complications somatiques.

Les conséquences sexologiques

Elles sont multiples et multifactorielles : les complications somatiques peuvent entraîner une altération du plaisir, avec une anorgasmie liée à l'excision du gland clitoridien, une sécheresse vaginale causant une dyspareunie, etc. L'impact psychologique de l'excision peut lui aussi entraîner une altération du désir. Il est d'ailleurs parfois difficile de distinguer chacune de ces dimensions dans l'accompagnement.

Ce que dit la loi

Les MSF constituent une atteinte aux droits humains fondamentaux et sont une forme de discrimination à l'égard des femmes. À ce titre, elles ont été reconnues comme étant une pratique néfaste et une violation des droits humains.
Sur le plan international, la question est abordée à la commission des Droits de l'homme pour la première fois en 1950. En 1979, l'Unicef lance un appel international pour condamner ces pratiques. La même année, l'Assemblée générale de l'ONU adopte la Convention sur l'élimination de toutes les formes de discrimination à l'égard des femmes (*CEDAW, Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination Against Women*) qui reconnaît explicitement les MSF comme une violation des droits de l'homme. La convention entre en vigueur en tant que traité international le 3 septembre 1981. Dans son article 3, elle stipule que les États membres doivent « *prendre toutes les mesures appropriées, y compris législatives pour modifier ou abroger toute loi, disposition réglementaire, coutume ou pratique qui constitue une discrimination à l'égard des femmes* ».
Cette convention occupe une place importante parmi les traités internationaux relatifs aux droits de la personne humaine. Elle rappelle les droits inaliénables des femmes, et ce en choisissant de couvrir trois aspects de leur situation : les aspects juridiques, civiques, et des droits humains. Elle représente ainsi une déclaration des droits de la femme, visant à l'égalité homme-femme. Pour ce faire, elle énonce un programme d'action, dont 14 articles traiteront de cette question, afin que les États membres garantissent l'exercice de ces droits. Cette déclaration s'intéresse également à la procréation, en rappelant dans son préambule, que « *le rôle de la femme dans la procréation ne doit*

pas être une cause de discrimination ». C'est pourquoi, dans l'article 5, il est prescrit *« de faire bien comprendre que la maternité est une fonction sociale » ;* cela permettant de remettre au centre de la problématique la responsabilité partagée de l'homme et de la femme dans le soin d'élever les enfants. Cette convention sur l'élimination de toutes les formes de discrimination à l'égard des femmes est ratifiée par quasiment l'intégralité des pays africains où se pratiquent les MSF (exceptés la Mauritanie, l'Ouganda, la Somalie, le Soudan et le Tchad). La majorité des pays d'Afrique se sont dotés d'un décret ou d'une loi interdisant la pratique.

En France, la loi est aussi très claire : les MSF constituent un crime. L'auteur d'une mutilation et le/la responsable de l'enfant mutilé peuvent être poursuivis, notamment pour des violences ayant entraîné une mutilation ou une infirmité permanente qui sont punies de 10 ans d'emprisonnement et de 150 000 € d'amende (Article 222-9 du code pénal). La peine encourue est portée à 15 ans si la mutilation permanente est commise sur une mineure de moins de 15 ans (Art 222-10 du code pénal), à 20 ans si l'auteur est un ascendant ou parent légitime, naturel ou adoptif ou par toute personne ayant autorité sur la mineure (Art 222-10 du code pénal), à 30 ans si la mutilation a entraîné la mort sans intention de la donner (Art 222-8 du code pénal).

En 2013, le législateur a introduit deux nouveaux délits (Art 227-24-1 du code pénal) permettant de punir de 5 ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende :

- *« le fait de faire à un mineur des offres ou des promesses ou de lui proposer des dons, présents ou avantages quelconques, ou d'user contre lui de pressions ou de contraintes de toute nature, afin qu'il se soumette à une mutilation sexuelle alors que cette mutilation n'a pas été réalisée » ;*
- *« le fait d'inciter directement autrui [...] à commettre une mutilation sexuelle sur la personne d'un mineur, lorsque cette mutilation n'a pas été réalisée ».*

La victime peut porter plainte devant la justice française jusqu'à 20 ans après sa majorité, soit jusqu'à l'âge de 38 ans, pour faire condamner les auteurs de ces violences.

En pratique, cela implique que les professionnels ont une obligation de signalement en cas de constatation ou de suspicion de risque de MSF chez une mineure. En Île-de-France, 6 signalements par an sont réalisés depuis 2013 pour suspicion de risque d'excision lié à un retour au pays. Les familles sont, dans ce cas, convoquées par la Brigade des mineurs pour un rappel à la loi, la rédaction d'un certificat pour soutenir les parents sur place voire annuler le voyage. Les enfants sont examinées avant le voyage et au retour. Sur ces 6 signalements annuels, toutes les filles sont revenues et aucune n'est revenue excisée.

Concernant le droit d'asile, il est largement reconnu que la violence à l'encontre des femmes, y compris les MSF, peut être assimilée à des persécutions au sens de la définition du réfugié de la Convention relative au statut des réfugiés de 1951 et de son Protocole de 1967. Les résolutions régionales et les réglementations nationales spécifiques exigent que les femmes et les filles qui courent le risque de subir des MSF dans d'autres pays se voient accorder le statut de réfugiées ou des formes complémentaires de protection.

La loi du 29 juillet 2015 pour la protection des femmes demandeuses d'asile victimes de violences [5] a permis d'améliorer leur protection. Elle a posé le principe selon lequel les aspects liés au genre doivent être pris en considération dans l'interprétation des cinq motifs de persécution de la convention de Genève relative au statut de réfugié.

Les médecins peuvent donc être amenés à réaliser des certificats pour soutenir ces demandes d'asile. S'ils ne sont pas à l'aise avec cette démarche, ils peuvent en référer aux équipes spécialisées exerçant dans leur région.

Réflexion autour des raisons sociologiques expliquant la poursuite de la pratique

Madame M., âgée de 39 ans, est d'origine guinéenne. Cela fait désormais 15 mois qu'elle vit sur le territoire français dans l'attente d'un titre de séjour pour soins. Elle nous révèle avoir été excisée dans l'enfance car, nous dit-elle *« on m'a expliqué que c'était la coutume, que tout le monde devait le faire ».* D'ailleurs, elle nous assure que, si elle avait eu une fille, il est certain que sa famille lui aurait *« mis la pression »,* pour que cette dernière subisse cette mutilation. Durant l'entretien, elle nous livre quelques souvenirs, et l'un d'eux est qu'elle se souvient avoir entendu parler dans son enfance du jour de l'excision comme *« d'un grand jour »*, durant lequel était célébré *« une grande fête »*. Ce qui suscite bien souvent l'envie chez les jeunes filles que ce jour arrive car, conclut-elle *« tu ne sais pas que ça n'est pas bon ».*

Armelle Andro et Marie Lesclingand nous rappellent que nous manquons encore d'éléments et de « *connaissances précises sur certaines dimensions des MSF, tant dans le domaine médical que dans celui de la dynamique du changement social autour de ces pratiques* [6] ». Cependant, diverses études sur le sujet semblent s'accorder sur le fait que cette pratique joue un rôle déterminant dans le maintien de la domination masculine et de l'inégalité des sexes qui en résulte dans les sociétés fortement patriarcales qui la maintiennent. Ce que nous révèle Mme M., c'est aussi le caractère coercitif d'une norme sociale à laquelle il faut adhérer sous peine de voir son existence sociale détruite. La déclaration interinstitutions de 2008 s'attache, dans sa tentative de compréhension du phénomène, à le penser comme une convention sociale susceptible d'être modifiée durablement par « *une démarche collective coordonnée qui sera le fait des communautés pratiquant ces interventions* ». Nous nous proposons, en nous appuyant principalement sur cette déclaration, de dresser un tableau succinct des données issues de la recherche et relatives aux raisons pour lesquelles cette pratique semble, à l'heure actuelle, perdurer dans le monde.

Dans les pays et régions où les MSF sont largement répandues, cette pratique est soutenue par tous les membres de la communauté. Elle représente en effet une norme sociale régie par des récompenses (louanges, reconnaissance publique) et des sanctions (condamnation, harcèlement, ostracisme) qui ont un fort pouvoir d'incitation à poursuivre la pratique ou à s'y soumettre ; les avantages sociaux ressentis étant souvent considérés comme plus importants que les conséquences néfastes de l'acte.

En fonction des sociétés, ces mutilations ont des significations et fonctions différentes, bien qu'elles semblent toutes concourir à la construction identitaire de la femme, l'assignant ainsi à une place qui dictera son inclusion ou son exclusion d'une société au sein de laquelle elle doit vivre. Ces mutilations, dans bien des sociétés, peuvent représenter un rite de passage de l'enfance à l'âge adulte. Elles peuvent aussi être constitutives de la respectabilité qui sera accordée à la femme, préalable indispensable à la possibilité d'un mariage en règle. Une femme respectable sera alors pensée comme devant être excisée, pour permettre d'assurer sa virginité ainsi que sa qualité de bonne épouse. En atténuant le désir sexuel, l'excision permettrait en outre de garantir la fidélité dans

le mariage et de prévenir les comportements sexuels considérés comme déviants et immoraux.
Un mariage conforme aux convenances est fréquemment indispensable pour la sécurité économique et sociale, ainsi que pour la satisfaction des idéaux locaux en matière de maternité et de féminité. Ceci explique sûrement pourquoi, dans de nombreuses sociétés, les femmes plus âgées qui ont elles-mêmes été mutilées deviennent souvent les gardiennes de la pratique, considérant celle-ci comme essentielle à l'identité des femmes et des filles.
En outre, un certain nombre de croyances circulent autour de cet acte : il serait censé rendre l'appareil génital féminin propre et beau (c'est le cas par exemple de l'infibulation qui rendrait le sexe lisse et propre), en éliminant une partie considérée comme masculine (le clitoris). Certaines femmes disent penser que cela permettrait l'accroissement du désir sexuel de l'homme. Dans de nombreuses communautés, cette pratique se voit également maintenue du fait de croyances religieuses. Pourtant, aucun des textes sacrés de l'une ou l'autre des trois grandes religions monothéistes ne prescrit les MSF et la pratique est antérieure à la fois à la chrétienté et à l'islam. Ainsi, la pratique des MSF est souvent maintenue par les détenteurs du pouvoir et de l'autorité au niveau local tels que les leaders traditionnels, les chefs religieux, les exciseuses, les aînés, et chez certains professionnels de santé comme cités plus haut.
Ces pratiques ont pour effet de perpétuer des rôles établis en fonction du sexe et ayant valeur de norme, qui sont inégalitaires et néfastes pour les femmes.

Prise en charge des femmes ayant subi une mutilation sexuelle féminine

Dépistage

Les professionnels sont insuffisamment formés au dépistage des MSF, et de nombreuses occasions sont donc manquées [7]. En milieu hospitalier, ces occasions sont nombreuses : hospitalisation, hôpital de jour, en consultation, en centre de dépistage, en consultation du voyage. La question doit être posée le plus simplement possible et le dialogue s'ouvre. Une fois dépistée, une prise en charge peut être proposée à la patiente si elle est demandeuse. Le professionnel aura pris soin de s'informer au préalable des structures environnantes permettant une prise en charge.
Par exemple, en consultation de suivi pour infection à VIH : « *Vous êtes originaire du Mali. J'ai lu que, au Mali, l'excision était pratiquée chez 84 % des femmes. Quel est votre avis là-dessus ? Êtes-vous concernée ? Et ça va ? Est-ce que vous pensez que cela a pu avoir des conséquences sur votre santé ? Au moment de l'accouchement ? Dans votre vie affective ? Savez-vous qu'il existe des centres qui proposent une prise en charge remboursée par la sécurité sociale ?* ».
Par ailleurs, la problématique de l'excision s'intègre parfois dans un parcours cumulé de violences sexuelles, physiques ou psychologiques (mariage forcé, viol conjugal, viols sur la route migratoire, traumatisme psychologique lié au voyage, etc.). Si la parole se libère avec la patiente, reprendre l'histoire de son parcours de vie et notamment de son parcours migratoire peut apporter des informations primordiales pour assurer une prise en charge holistique.
Les formations spécifiques sur cette problématique doivent être intégrées au cursus universitaire des professionnels.

Traitement

La prise en charge des femmes ayant subi une excision est multidisciplinaire et spécialisée avec médecins, chirurgiens, sexologue, psychologue et acteurs sociaux. Elle peut être réalisée dans un service de gynécologie mais aussi au sein des services de maladies infectieuses qui reçoivent beaucoup de personnes concernées, suivies pour une autre pathologie et notamment parfois une infection virale chronique (VIH, hépatite…). Il est nécessaire de prévoir des temps de consultations prolongés et de clairement identifier la fonction du professionnel, s'assurer régulièrement que les informations sont comprises et faire appel à l'interprétariat si nécessaire, éviter tout jugement, faire preuve d'empathie, accepter que la mise en route de la relation de confiance puisse être longue.

L'étape essentielle est d'identifier la demande de la patiente. Certaines femmes ne sont pas demandeuses d'une prise en charge. Parfois, la demande de chirurgie reconstructrice cache une demande de réparation d'autres traumatismes, notamment sexuels. Elle peut aussi cacher une vie sexuelle non épanouissante, liée à des difficultés rencontrées par la patiente ou son conjoint mais non liée à son excision. Dans un contexte de violences cumulées comme c'est parfois le cas, les difficultés sexologiques sont rapportées à l'excision mais celle-ci n'est qu'une des composantes de la problématique Après avoir identifié cette demande, un temps d'information est souvent nécessaire. Beaucoup de femmes qui sont dans une démarche de prise en charge souhaitent qu'on réponde à leurs questions comme, par exemple, le lien entre les symptômes gynécologiques et la mutilation. On va alors expliquer l'anatomie clitoridienne, l'excision et ses conséquences potentielles. Des outils peuvent être mis à dispositions des équipes, les supports visuels sont importants : une carte des pays pratiquants l'excision, des dessins du corps humains, des vulves en silicone.

L'évaluation psychologique et sexologique est indispensable. Certaines femmes vont poursuivre ce suivi. Sur le plan sexologique, on peut discuter avec la patiente des différentes zones pourvoyeuses de plaisir féminin et travailler sur la réappropriation du corps. Il existe souvent dans les traumatismes sexologiques des femmes une désunion de la partie pelvienne du corps. Les approches sexologiques ou psychocorporelles sont très intéressantes dans ce domaine (yoga, sophrologie, etc.).

La prise en charge de la douleur est très importante et trop peu réalisée : l'excision est parfois responsable de complications neuropathiques comme expliqué plus haut. Les femmes peuvent être soulagées par des antalgiques adaptés, un suivi est parfois nécessaire.

La chirurgie est systématiquement proposée et expliquée. Les filles mineures seront suivies annuellement si elles le désirent et la chirurgie ne leur sera proposée qu'à l'âge adulte. La reconstruction chirurgicale clitoridienne a été mise au point par le Dr Foldès pour la première fois en 1998. C'est un procédé de reconstruction du clitoris qui repose sur le fait que le clitoris est beaucoup plus long qu'on ne le pense (il se prolonge de 10 cm le long de l'os pubien). L'intervention consiste à mettre à jour la partie enfouie, à libérer les ligaments qui la retiennent au pubis et à le remettre à sa place pour former un nouveau gland sensible. Cette opération est courte, sous anesthésie générale. La prise en charge de la douleur post-opératoire est capitale, le risque étant que, pendant la période de cicatrisation, les femmes revivent l'expérience traumatisante de l'excision. Des massages du clitoris sont recommandés en post-opératoire, afin que la femme redécouvre son corps et stimule les nouvelles fibres nerveuses désenfouies. Le nouveau clitoris se ré-épidermise progressivement et prend la couleur de la peau en un an

environ. Les complications sont rares : infections, douleur, recouvrement du néoclitoris, retard à la ré-épidermisation, cicatrice chéloïde, abcès. Les bénéfices de la chirurgie sont variables selon les patientes. Certaines décrivent une reconstruction identitaire et retrouvent des sensations au niveau clitoridien [8,9]. D'autres peuvent attendre beaucoup de la chirurgie et être déçues par le résultat. Il s'agit donc de prendre un vrai temps d'explication pré-opératoire (parfois plusieurs consultations chirurgicales sont nécessaires avant la chirurgie).
Les soignants doivent aussi bénéficier d'une attention particulière [10]. La confrontation à la brutalité des discours de vie, les atrocités dévoilées, les troubles anxieux des patients, les frustrations répétées face à des situations administratives sans issue, peuvent aussi être une source de violences difficile à maîtriser. Un sas permettant de libérer la parole des professionnels par le moyen de la supervision doit être mis en place pour favoriser le bon déroulement des consultations et soutenir les équipes.

Prévention

La prévention des MSF peut être réalisée en France dans les écoles, les centres de Protection maternelle et infantile (PMI), les centres de santé… De nombreuses associations exposent des affiches et mènent des campagnes de sensibilisation. Dépister les mères est probablement aussi une façon de prévenir l'excision des filles, cela reste à démontrer. Il s'agit de communiquer simplement et sans tabou sur le sujet. Les occasions de dépistage et de prévention sont nombreuses. Là aussi, des outils tels que flyers et affiches sont intéressants à mettre à disposition dans la structure de soins.
En suivi de pédiatrie, le médecin reçoit les familles avec un ou plusieurs enfants. Il en connaît les origines, les habitudes et le mode de vie. Lors des examens systématiques, notamment en PMI, il est important de noter l'intégrité des organes génitaux externes des filles puis de délivrer un message de prévention : *« Connaissez-vous l'excision ? Quelle est votre position par rapport à cette pratique ? Savez-vous qu'en France c'est un crime ? Si vous êtes en difficulté un jour par rapport à cela, n'hésitez pas à venir m'en parler et je vous aiderai. »*
Avant un départ en voyage dans le pays d'origine, les familles consultent pour mettre à jour les vaccinations et connaître les mesures de protection à adopter (traitement antipaludique, risques sanitaires liés à l'eau, etc.) notamment dans les centres de consultation du voyage, qui sont un lieu clé pour le dépistage.

Exemple de consultation

Une enfant qui part sans ses frères, en dehors des périodes scolaires, non accompagnée par sa mère ou son père pour le voyage, doit attirer l'attention. Lors de la consultation, il faudra mettre à l'aise la famille, sans se placer en juge mais en soutien pour éviter que cela se produise. Une bonne manière de faire est de passer par la mère et non pas par l'enfant directement, le risque étant que la mère soit prise pour bourreau avant même d'être une potentielle victime. « *Vous partez au Sénégal ? Je sais qu'il y a dans certaines communautés la pratique de l'excision. Est-ce que cela vous concerne Madame ? Est-ce que cela est un problème pour vous ? Et pour vos filles, comment pensez-vous faire pour les protéger ?* »
Le signalement doit être proposé à la famille comme une aide pour éviter l'excision de leur fille et doit leur être expliqué. Il est aussi possible de rédiger un papier attestant de l'interdiction de l'excision en France, le risque étant la prison et une amende pour la famille, qui ne serait alors plus en mesure de soutenir la famille au pays. On peut

conseiller aux parents de ne pas quitter leur fille pendant tout le séjour, de la garder avec eux en permanence. Si la mère part seule, on peut lui conseiller de trouver un aidant homme sur place, qu'elle sait être contre la pratique et qui pourra la soutenir.

Témoignages

Entretien avec Mme S.

« À quel âge avez-vous été excisée ? Par qui ? Avez-vous reçu des soins particuliers ? Vous souvenez-vous si vous avez des complications ? (saignements, infections urinaires, autre…)
Je ne me souviens pas de l'âge, j'étais enfant mais pas si petite. Je vivais dans la capitale et on m'a emmenée au village pendant les vacances, on m'a prise et voilà ça c'est fait. Je me souviens que cela saignait beaucoup et on m'a mis un médicament traditionnel pour arrêter les saignements.

Avez-vous eu d'autres conséquences liées à l'excision ?
Sur le moment, à part les saignements, je ne me suis pas posé de question si c'était bien ou pas. C'est maintenant que je prends conscience que ce n'est pas bien, car je n'ai pas de plaisir et j'ai des douleurs. Je ne suis pas comme les autres femmes, je ne ressens pas la même chose.

Pensez-vous que si vous aviez eu une fille en Guinée vous auriez été obligée de pratiquer l'excision ?
Ma famille m'aurait mis la pression, et parfois ils prennent ton enfant pour faire l'excision mais je m'y serai opposée. C'est impossible d'aller voir la police pour dénoncer ta famille.

À votre avis, pour quelle raison l'excision existe dans votre pays ?
On m'a expliqué que c'était une coutume, que tout le monde devait le faire sans me dire clairement les indications. Pourtant il y a des messages pour dire d'arrêter mais les gens continuent. J'ai déjà vu des associations intervenir mais les gens le font. J'observe que les jeunes commencent à dire non et s'enfuir si on veut toucher à leurs filles. Dans la capitale, les gens se cachent pour le faire car cela devient interdit.

Comment la question de l'excision a été abordée en France ?
En France les médecins ils regardent tout le corps, ils m'ont examinée. Ça m'a permis d'avoir confiance et de parler à mon médecin des douleurs comme des coups d'électricité que je ressens au niveau des parties intimes quand on me touche, même quand je suis assise. J'ai été soulagée que le médecin aborde la question.

Quel est votre avis sur le parcours de soins « violences sexuelles » proposé à l'hôpital Avicenne ? Avez-vous observé des changements sur le plan somatique et/ou sur le plan psychologique, dans votre vie quotidienne, sur le plan sexuel ?
À l'hôpital Avicenne j'ai eu plusieurs consultations. J'ai vu l'infectiologue, la sexologue, la psychologue, une diététicienne, l'infirmière. Cela m'aide beaucoup. Si j'étais au pays je n'aurais pas pu avoir ces consultations. En Guinée, quand tu es malade, que tu as le VIH, même les médecins ils ne te touchent pas, ils ont peur. Ils ne t'approchent pas. En France j'étais étonnée que les médecins ne réagissent pas pareil. Les consultations

proposées me soulagent beaucoup, j'ai moins de douleurs maintenant. Les ateliers proposés au sein de l'hôpital c'est bien aussi, cela permet d'oublier les violences, c'est agréable. »

Entretien avec Mr B., militant contre les MSF en Guinée

Mr B. a 45 ans, est originaire de Guinée et guide touristique en Guinée-Conakry et les environs (Mali, Guinée-Bissau) pour différents tours opérateurs.

« Comment avez-vous connu l'excision ? Pourquoi vous y êtes-vous intéressé ? Pourquoi vous engagez-vous à arrêter cette pratique ?
Depuis mon enfance, je vivais dans une ethnie où la virginité compte beaucoup et où les femmes n'ont pas la liberté de parole. Avant, les grandes familles guinéennes étaient animistes, avec l'arrivée de l'islam cette pratique s'est développée. Ce qui ne veut pas dire que c'est écrit dans le Coran. Quand j'étais petit, je voyais dans ma ville des grandes fêtes où vous pouviez rencontrer une douzaine de jeunes filles âgées de 6 à 13 ans alignées avec leurs pagnes qui font la fête du matin au soir. On informait les hommes que c'est le jour de l'excision et on nous demandait de partir. C'était une fête que pour les filles. Il y avait une vieille femme, qui m'a beaucoup marqué, elle était effrayante, qui était là pour pratiquer l'acte. Un jour, une jeune fille que je connaissais est morte, j'ai compris en grandissant qu'elle a été mal coupée, qu'elle saignait beaucoup et qu'ils n'ont pas pu arrêter l'hémorragie. Je me souviens que je demandais souvent à mon père « Pourquoi ils font ça ? », mon père me répondait que « c'était comme ça ». Un jour ma mère m'a expliqué que c'était pour que les filles gardent leur virginité car c'est important dans la culture et les mœurs. Mais au fond, après beaucoup de recul, je me suis dit : « Non ce n'est pas normal ».

Savez-vous si cela est beaucoup pratiqué dans votre pays ?
Je sais que ça se pratique beaucoup. Je me souviens que vers 1996 la pratique a commencé à être remise en question à cause de l'évolution du VIH. J'ai aussi observé que certains intellectuels ont commencé à remettre en cause cette pratique discrètement. Ils ont trouvé le moyen d'organiser une fête pour leurs filles et de couper un tout petit bout de la vulve pour faire croire qu'on avait pratiqué l'excision et cacher leur désaccord. En ville, ils ont trouvé le moyen de détourner la pratique, mais dans les villages c'est différent, la pratique perdure. Malgré l'interdiction, la police n'intervient jamais car les sages s'opposent et personne n'ose remettre leur parole en question. Par contre, je sais que certaines ethnies ne font pas cette pratique.

Selon vous, pour quelle raison l'excision est-elle autant pratiquée dans votre pays ?
Principalement pour maintenir la virginité de la fille jusqu'au jour de son mariage.

Quelle est votre mode d'action en Guinée et en France ? Avez-vous des personnes qui vous soutiennent ? Qui ?
Je milite de différentes manières. En France, j'ai été président pendant trois ans d'une association d'entraide par le moyen de la culture crée par Lamine Keita, danseur guinéen. Il a monté un spectacle *Chhh je viens de là* qui parle de l'excision, qui s'est produit en France et en Afrique. Le spectacle a commencé au Centre culturel franco-guinéen (CCFG).

En 2004-2005, j'ai été l'encadreur du Congrès des médecins Rhône-Alpes en Guinée, j'avais en charge la partie touristique. Je les ai amenés dans des villages pour leur faire voir cette pratique et leur faire comprendre ce qui se passait en Guinée et ils ont parlé aux autres médecins guinéens de l'excision durant la conférence pour les sensibiliser.
Quand je viens en Guinée en tant que guide, dans les villages je parle avec les jeunes filles. Je ramène beaucoup de cadeaux que je distribue et cela me permet de discuter avec elles. J'arrive même à discuter avec le chef du village car grâce au tourisme je lui ramène de l'argent. Quand je discute, je n'attaque pas directement le sujet. Je vais parler des mariages forcés, des accouchements précoces qui causent le décès des femmes, comparé à ce que je vois en Europe et, surtout, je garde un ton neutre. Par ce biais j'aborde l'excision. Parfois je montre des vidéos d'excision aux hommes et j'explique que les femmes qui subissent ces violences ne seront pas heureuses et que cela se répercute sur la famille.
Le plus difficile c'est d'intervenir auprès des mères qui argumentent pour l'excision car elles ont peur de ne pas marier leurs filles. Et si tu parles de sexualité elles pensent que tu les insultes. Il faut faire attention au langage et aux représentations.

Comment vous accueillent les personnes quand vous parlez d'excision, cela doit être rare de la part d'un homme non ?
Un jour, dans un village, je me suis opposé à l'excision de quatre jeunes filles. J'ai fini devant le sage. Il m'a dit que je ne pouvais pas supprimer une pratique qui existe depuis des siècles.

À votre avis, est-ce important que les hommes s'occupent de cette problématique ?
On en parle beaucoup de cela avec les hommes, des difficultés des rapports sexuels dans le couple lié aux blessures. Il faut que les hommes raisonnables et sensibles combattent l'excision. »

Conclusion

La pratique des MSF est largement répandue dans le monde. Elle entraîne des complications à court et à long terme pour les femmes et les filles. La compréhension de cette pratique est complexe. Elle fait partie des violences faites aux femmes. Les professionnels ont un rôle à jouer en terme de dépistage, de prévention et d'accompagnement. La santé sexuelle est devenue une activité importante des services de maladies infectieuses et doit intégrer la dimension essentielle des mutilations sexuelles, tant en termes de prise en charge que de prévention pour les femmes et leurs filles.

Liens d'intérêt
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec ce chapitre.

Références

[1] OMS. Éliminer les mutilations sexuelles féminines. Déclaration interinstitutions HCDH, OMS, ONUSIDA, PNUD, UNCEA UNESCO, UNFPA, UNHCR, UNICEF, UNIFEM. 2008. [Internet] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/fgm/9789241596442/fr/

[2] UNICEF. Female genital mutilation/cutting: A global concern. [Internet] https://www.unicef.org/media/files/FGMC_2016_brochure_final_UNICEF_SPREAD.pdf

[3] Van Baelen L, Ortensi L, Leye E. Estimates of first-generation women and girls with female genital mutilation in the European Union, Norway and Switzerland. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016;21:474-82.

[4] Whitehorn J, Ayonrinde O, Maingay S. Female genital mutilation: Cultural and psychological implications. *Sexual & Relationship Therapy* 2002;17:161-70.

[5] LOI n° 2015-925 du 29 juillet 2015 relative à la réforme du droit d'asile. [Internet] https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2015/7/29/INTX1412525L/jo

[6] Andro A, Lesclingand M. Les mutilations génitales féminines. État des lieux et des connaissances. *Population* 2016;(71):224-311.

[7] Tantet C, Aupiais C, Bourdon M, *et al.* Female genital mutilation: An evaluation of the knowledge of French general and specialized travel medicine practitioners. *J Travel Med* 2018;25.

[8] Foldès P, Cuzin B, Andro A. Reconstructive surgery after female genital mutilation: A prospective cohort study. *Lancet* 2012;380:134-41.

[9] Ouédraogo CMR, Madzou S, Touré B, *et al.* Pratique de la chirurgie plastique reconstructrice du clitoris après mutilations génitales au Burkina Faso. À propos de 94 cas. *Ann Chir Plast Esthet* 2013;58:208-15.

[10] Thomas P, Barruche G, Hafiz-Thomas C. Souffrance des soignants et fatigue de compassion. *Revue francophone de gériatrie et de gérontologie* 2012;(187):266-73.

INDEX

A

Abacavir (ABC), **200**, 272, 275, 282, 518, 565, 576, 580
Accident d'exposition au sang (AES), **759**
Accident vasculaire cérébral, 169, 580, 599
Aciclovir, 177, 193, 210
Acide folinique, 162
Acide valproïque, 614
Acidose lactique, 552
Act Up, 825, 826
ADN VHB, **846**, **875**
ADNccc (covalently closed circular), **857**, **860**, 907, 929, 1091
ADN VIH, 48
Adolescents, 364, **487**, 536, 784, 815
Afrique du Nord, 782
Afrique subsaharienne, 41, 51, 790, 848, 916, 933
Agents antiviraux directs anti-VHC (AAD), 1025, 1038, 1048,1055, 1057
AIDES, 825
AIN 2 et 3, 184, **637**
Albendazole, 180
Alcool, 25, 178, 587, 601, 603, 1067, 1078
Allaitement maternel, 436, **467**
Allègement du traitement antirétroviral, 388
Assistance médicale à la procréation (AMP), **445**, **447, 448**
Amphotéricine B, 148, 150, 168, 803
Anémie hémolytique, **229**
Angiomatose bacillaire, 190, 191
Anneaux vaginaux, **728**
Antagoniste du CCR5, 53, **322, 335**
Antagonistes récepteurs H2, 349
Anthracyclines, 153, 263, 626
Anti-TNF, 575
Anti-CD4, **335**
Anticorps anti-HBc, **874,** 912
Anticorps anti-HBs, **851, 864, 874**
Anti-PD-1 et anti-PDL1, 155
Anticorps anti-VHC, 980, 984, 1003, 1006, 1007, 1013, 1046
Anticorps HBe, **875**
Anticorps monoclonaux anti-PD1, 166, 630
Anticorps neutralisants large spectre (bNAB), **124**, **327, 473,** 751, **756**
Antidépresseurs, **614**
Antigène aspergillaire, 148
Antigène C VHC, 1009
Antigène core du VHC, 980, **1005,** 1046
Antigène delta (AgHD), 953, 956
Antigène HB core-related (AgHBc), 877
Antigène HBc, **857**
Antigène HBe, 846, 859, **875,** 886, 894, 905, 934, 939, 941
Antigène HBs (AgHBs), 843, **857**, **870**, 912, 938, 947, **953**
Antigène p24, 79, 81, 132
Antigène cryptococcique (AgCr), 148, 166
Antilles, 800, 804
Anuscopie, 187, 637
Anxiété, 606, 613, **659**
Anxiolytiques, **614**
APOBEC, **50**, 100, 864
Apoprotéines A1 et B, 542
APRI, 892, 1014
APROCO, 542,549
ARCAD-SIDA, **650,** 826
ART-CC, **22**, 25, 32, 33
ART-LINC, 32
Artériopathie périphérique, **586**, 1074
Arthrite réactionnelle, 202, 575
Arthrose, 576

Ascite, 1078, 1080
Asie, 808, 848, 935
Aspergillose, 140, **148**
Associations communautaires, **663**, 664, 780, 834
Atazanavir (ATV), 301, 304, 347, 543, 550, 580
Athérosclérose, 542, 554, 578, 580,1074
Atorvastatine, 546
Atovaquone, 143, 147, 163
Auto-inséminations, **445**
Autogreffe de tissu adipeux, 567
Autotests de dépistage, **133,** 774, 785, 787, 811, 818
Azithromycine, 163, 180
AZT, 272, 274, **455**, 825

B

Barrière génétique à la résistance, **92**, 275, 904, 1026, 1031
Bartonella henselae, 191
Bartonella quintana, 191
Benzodiazépines, 614
Bêta-D glucane, 74, 142
Bêtabloquants, 588, 1084
Bictégravir (BIC), **310**, 347, 586, 610, 613
Biopsie hépatique, 559, 902, 965
Biopsies rénales, 895, 1021
Bisphosphonates, 574
Bithérapies d'antirétroviraux, **391**
Blépharites, 190
Blip VIH, **376**
Bloqueurs du système rénine-angiotensine, 588
Boceprévir, 1031
Booster, **347**, 1049
Bosse de bison, 564
Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), 155
Bulévirtide, 967

C

Cabotégravir/rilpivirine: 295, 313, 315, **393**
Calendrier vaccinal, 423
Cambodge, 817
Campylobacter, 179
Cancer, **27**, 34, **154**, **617**, 626, 634
- Cancérogenèse, **617**
- Cancer anal, 27, 186, 635
- Cancer broncho-pulmonaire, 140, **154**, 617, 618, 619, 620, 621
- Cancer colorectal, 620
- Cancer de la prostate, 621
- Cancer de l'anus, 618, 619
- Cancer de l'estomac, 617
- Cancer du col utérin, 27, 617, 618
- Cancer du larynx, 619
- Cancer du poumon, 27
- Cancers urothéliaux, 619
- Carcinome hépatocellulaire (CHC), 27, 617, 619, **890**, 962, 971, 1015, 1046, 1067

Candida albicans, 175, 195, 497
Candidose, 176, 190, 195
Cannabis, 619
Caraïbes, 800
Carbamazépine, 614
Cardiovasculaire (atteinte), **578**
Cardiomyopathie, 587
Castleman (maladie de), 140, **226**, **258**, 619, 622
CCR5, **47**, 59, 61, 123
CD14, 579
CeGIDD, 804, 822
Cellules CAR-T, 868
Cellules dendritiques, 49, **60**
Cellules NK, **110**
Cellules transitionnelles mémoires, 52
Centre de santé sexuelle, 713
Cervicite, 1129
Césarienne, 941
Chancre mou, **1123**
Charge virale
- ADN VIH, **108**
- ARN VIH, **85**, 88, 375, 434, 901, 937, 980, 1004, 1090
- VHB, 917, 934
- HHV-8, 622
- VHC, 986, 1013
- VHD, 958

CHARTER, 598
Chemsex, **732**, 1043
Child-Pugh, 1058, 1081
Chimiokines, **61**, 65
Chlamydia trachomatis, 184, **1112**
Cholangites, 178

Cholestérol HDL, 544, 554
CHOP, 154
Cidofovir, 170
CIN II et III, **636**
Ciprofloxacine, 180
Circoncision, **692**, 791, 796
Cirrhose, 558, 559, 883, 888, 937, 962, 971, 1014, 1057
Cisplatine, 639
Citalopram, 614
Clarithromycine, 254
Clindamycine, 143, 163, 199
Clostridium difficile, 179
CMIA (chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay), 870
CMV (cytomégalovirus), 150, **169**, 176, 178, **180**, 190, **205**, 498, 523, 593, 627
Cobicistat, 301, 347, 498, 586, 1049
Coccidioïdomycose, 140, 149, 190
Cohortes (études) **30**
- COHERE, 55, 512, 1047
- Cohorte AGEhIV, 592
- ANRS CO-24, 632
- ANRS CO1 EPF, **456, 477,** 512, 534
- ANRS CO3 Aquitaine, 26, 28, 543
- ANRS CO4 FHDH, 31, 591
- ANRS CO6 PRIMO, 33,131
- ANRS CO8 APROCO, 34
- ANRS 12249 TasP, **704**
- ANRS VISCONTI, **113**
- ANRS Parcours, 652
- ANRS Partages, **650**
- ANRS162-4D, 390
- D:A:D, 34, 550, 579, 580, 585, 635
- Cohorte Kaiser Permanente, 25
- Cohorte Suisse (Swiss HIV Cohort), 31, **23**, 982, 1065
- CASCADE, **111**
- ART-CC, Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, 32

Colposcopie, 636
Condylomes, **185**, 634
Consommation de drogues, **666,** 975
Contraception, **480**, **1139, 1150**
Contrôleurs naturels du VIH, 73, 105, 107, 124, 363
Contrôleurs post-traitement du VIH, **105**, **112**, 114, 124
Corécepteurs du VIH, 52, 59, 72
COREVIH, 804, 806
Coronaropathie (voir maladie coronaire)
Corticostéroïdes, 143, 155, 166, 349, 575
Cotrimoxazole, 163, 180, 531
Couverture en traitement antirétroviral (ARV), **8**, 10, 511, 785, 794
Couverture sanitaire universelle, **665**, 837
Criminalisation, 784, 786, 793, 809, 818
Critères de Fried, 592, 594
Cryoglobulinémie, 884, 896, 1020
Cryothérapie, 195, 636
Cryptococcose, 140, 147, **166**, 168, 190, 196, 523, 597, 795
Cryptosporidiose, 178, **179,** 498,151, 180
CTLA-4, 631
Cure VHB, **888**, **906**, 928, 929
Cushing, 572
CXCR4, **47**, 59, 63
CXCR6, **52**
Cycle du VIH, **47**
Cyclospora cayetanensis, 180
Cyclosporine, 407
Cytochrome, 292, **348**, 614, 1026, 1031, 1034,1049
Cytokines, 64, 65, 124, 630, 997
Cytologie cervico-utérine, **484**
Cytomégalovirus (voir CMV)

D

D-dimères, 579
Daclatasvir, 1026, 1050, 1095, 1097
Darunavir (DRV), 301, **304**, 347, 543, 550
Dasabuvir, 993, 1029, 1030, 1031, 1055
Daunorubicine, 153
Débit de filtration glomérulaire, 283
Delta fibrosis score (DFS), 965
Deltavirus, 956
Démence, **26**, 598
Déminéralisation osseuse, 283
Densité minérale osseuse (DMO), **571**
Dépendance, 594
Dépenses de santé, 836
Dépistage
- VIH, 13, **78**, 85, 433, 596, 636, 644, **774**, 785, 812, 822, 870, 916
- VHB, **917**, 946, 986, 1090
- VHC, **979**, **1003, 1046,** 1065

Dépression, 606, 612, 613, **659**, 1020
Dermatophyties, 190, 195, **196**
Dermite séborrhéique, **198**
Dermo-hypodermite, 190
Dermocorticoïde, 198
Désensibilisation, 201
Désir d'enfant, **440**
DEXA-scan, 565
Diabète, **542**, **549**, 554, 1074
Diabète phosphaté, 574
Dialyse, 1056
Diarrhées, **178**, 803
Didanosine (DDI), 550
Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS), 156
Discrimination, 607, 646, **779**, 786, 793, 806, **1157,** 1159
DMPA, 1143
Dolutégravir (DTG), **310**, 347, **368**, 392, **455**, 520, 550, 552, 586, 610, 613, 776
Don de sang, 981
Donovanose, **1123**
Doravirine (DOR), 287, 288, **295**, 347
Dosage ARV, 339, 341
Dossier médical partagé, **679**
Doxorubicine, 153
Doxycycline, 184
DRESS syndrome, **200**
Dried Blood Spot (DBS), **101,** 342, **870**, 873, 876, 949, **1006**, 1009, 1010
Dyslipidémies, **542**, 554
Dyspareunies, 638
Dysplasie, 636

E

e-médecine, 670, 671, 674
EBV (Epstein-Barr virus), 27, 161, 216, 617
Échappement viral, 598, 630
Échec de traitement, 90, **375, 380, 512**, **530**, **522,** 667, 993,1040
Echtyma, 190
Ectoparasites, 190
Eczéma, 199
Éducation thérapeutique, **529**
Éfavirenz (EFV), 287, 288, **289**, 347, **370**, 459, 543, 586, 610, 612, 776, 1029
Élasticité hépatique, 559, 892, 893, 902, 965,1079, 1014
Elbasvir/grazoprevir, 1028,1050
ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), 133, 870, 958, **1004**, 1013
Elvitégravir (EVG), 309, 312, 347, 520, 613
Emtricitabine (FTC), 272, 275, 282, 904
Encephalitozoon intestinalis, 180
Encéphalopathie, 884 1078
Endocardite, 589
Enfants et adolescents, **533**
Enfants exposés aux ARV, **475**
Enfuvirtide, **324**
Enquête périnatale française (EPF), **477**
Entécavir (ETV), 904, 923
Enterocytozoon bieneusi, 180
Épaisseur intima-média carotidienne ou CIMT, 580
Epclusa®, 1028, 1030, 1034, 1098
Epstein-Barr Virus (voir EBV)
Épuration extra-rénale, **239**
Escitalopram, 614
Espérance de vie, **19**, 20, 22, 25, 33, 591
Éthambutol, 250, 254
Étravirine (ETR), 287, 288, **293**, 347, 519, 543, 586, 904, 905, 906, 911, 912, 913
Études cliniques
- CAPRISA, **727**
- HPTN 052, **702**
- RV144, **755**
- START, **703**
- TEMPRANO, **703**
- PARTNER, **702**
- ENCORE1, 291
- NEAT, 179, 191

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 1105
EuroSIDA, 636
Evipléra®, 294
Évolocumab, 548
Excision, **1166**
Exviera®, 1030
Ézétimibe, 548

F

5FC (flucytosine), 168
Fanconi (syndrome de), 283, 522, 574, 906
Fécondité, **443**

Fénofibrate, 548
FIB-4, 892, 1014
Fibrates, **548**
FibroScan®, 559, 892, 893, 917, 1014
Fibrose, 558, 902, 1014, 1040
Fibrose hépatique, **892**, 902, 965, 1015, 1025, 1038, 1045, 1067, 1069, 1078
Fiebig (classification), 132
FIGO, 638
Flapping tremor, 1084
Flaviviridae, 990
Fluconazole,148, 149, 168, 176, 196
Flucytosine, 148
Fluorouracile, 637, 639
Fluoxétine, 614
Fluvastatine, 546
Follicules lymphoïdes, **49**
Folliculites, 190, 202
Fondation Bill & Melinda Gates, 833
Fonds mondial, 779, 787, 816, 825, 827, 829, **1104**
Foscarnet, 2, 151, 170, 177, 181, 192, 210
Fostemsavir, **319**
Fractures, 573
Fragilité, 591,594, 595
Framingham, 585

G

Gag, 42, 44
Galactomannane, 148
Gale, 190, 197
Gammapathie monoclonale, 1020
Ganciclovir, 2, 151, 170, 177, 181, 210
Gardasil9®, 639
Genedrive®, 1008, 1010
Génériques (voir Médicaments génériques)
GeneXpert®, 815, 917, 918, 1008
Génotype de résistance aux ARV, 91, 133, 160
Génotype du VHC, 991, 1035, 1038, 1041,1074
Génotypes VHB, **858**, 992
Gériatrie, **592**, 593
Gheskio, 805
Glécaprévir, 993, 1033, 1034, 1050, 1056, 1095, 1098
Global Vaccine Alliance (GAVI), 1087
Glomérulonéphrite, **234,** 884, 895, 896, 937, 1020
Glycoprotéines d'enveloppe VIH, 42, **47**, 49, 53, 59, 60, 63, 64, 100
Gonococcie, 184, 190, 1114
Grazoprévir, 1033, 1034, 1055, 1057
Grossesse, 136, 432, 433, 436, 454, 794, 812, 946, 976, 1090
Guillain Barré, 884
Guyane, 800
Gynécomastie, 564

H

Haemophilus, 152
Haemophilus ducreyi, **1123**
Haïti, 800
HAND (troubles neurocognitifs liés au VIH), **26**
Harvoni®, 1027, 1030, 1034
Haute Autorité de santé (HAS), 671
HbA1c, 551
Hépatite C, **975, 1013, 1062**
HDL-cholestérol (HDL-c), 542, 544
HeartScore, 585
Hémophile, 1043
HEP Drug Interactions, 1038
Hepacivirus, 990
Hépatite B, 559, **842,** 843, 857, **859**, **883, 888,** 905
Hépatite D (VHD), **953 à 965**
Hépatite fulminante, 885, 962
HEPAVIH cohorte, 1017
Herpes simplex virus (HSV), 151, 177, 190, **192,** 499, 628, **1111**
HGPO, 551
HHV-8, 27, 152, 153, 216, 226, **257**, 258, 617
Histoplasmose, 140, **149**, 190, 196, **803**
HIVAN, 26, **232**, **234,** 499
HLA B*27, **109**, 575
HLA B*57, **109,** 200, 282
Homme ayant relations sexuelles avec hommes (HSH) 183, 635, 715, 1063, 1157
HTLV-I, 216
Human Papilloma Virus (HPV), 27, 184, 190, **483**, **194,** 617, **634** ,639, **1110**

Hyalinose segmentaire et focale (HSF), **234**
Hypercholestérolémie, **545**
Hypercortisolisme, 155
Hyperpigmentation, 202
Hypertension artérielle, 554, 589
Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), 140, 155, 589
Hypertension portale (HTP), 1078
Hypertriglycéridémie, 178, 522, 542, **548**, 554, 575
Hypertrophie abdominale, 563
Hypnotiques, **615**
Hypolipémiant, **546**
Hypophosphatémie, 574

I

Ibalizumab, **57**, **321**
Ibrutinib, 627
Ictère, 883, 1013, 1078
IGRA, 249
Imiquimod, 187, 195, 637
Immune checkpoints, **124**, 630, 631
Immunité cellulaire, 630
Immunité digestive, **71**
Immunoglobulines anti-hépatite B, 939, 943, 947,1088
Immunomodulateurs, 264
Immunosénescence, 66, 593
Immunosuppresseurs (IS), 407, **408**
Immunothérapie, 61, 155, 627, 630
Impétigo, 190
Index de masse corporelle, IMC, 572
Indonésie, 808
Induction enzymatique, **345**
Infarctus du myocarde, 25, 578, 580
Infections bactériennes, 28, **190**
Infections sexuellement transmissibles (IST), 183, **1108**
Inflammaging, 593
Agents anti-VIH
Inhibiteurs de capside (GS-6207), **336**
Inhibiteurs de fusion, 53, **324**
Inhibiteurs de l'attachement, **319**
Inhibiteurs d'entrée post-attachement du VIH, 321
Inhibiteurs d'intégrase (INI), 53, **96,** 272, **308**, **356,** 519, 580, 543, 584
Inhibiteurs de maturation, **336**
Inhibiteurs de protéase (IP), 34, 53, 93, **95**, 272, **299,** 356, 518, **542,** 550, 564, 570, 575, 579, 584, 586, 825
Inhibiteurs d'entrée, **97**, **319**, **335**
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), 53, **94**, 272, **273, 286,** 290, 356, 519, **543**, 580, 776
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), 53, 93, 272, 276, 281, 333, **543**, 580
Agents anti-VHC
Inhibiteurs de la protéase NS3-4A/NS5A (VHC), 993, 1049, 1058
Inhibiteurs non-nucléosidiques de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN NS5B, 993
Inhibiteurs nucléotidiques de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN NS5B, 993
Agents anti-VHB
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (NUC), **905**
Inhibiteurs d'immune checkpoints, 630, 866
Inhibiteurs calciques, 351
Inhibiteurs de calcineurine, 407
Inhibiteurs de la pompe à protons, 349
Inhibition des transporteurs rénaux, 348
Inhibition enzymatique, **345**
Inhibition/induction cytochrome, **348**
Initiation du traitement ARV, 33, 354, 514 365
Initiative 3 by 5, **774,** 830
Insémination intra-utérine, **444**, 447
Insomnie, 613
Insuffisance cardiaque, **587**
Insuffisance hépatique, 913, 962, 1013, 1084
Insuffisance rénale, 1035, 236, **237**
Insulino-résistance, 542, 550
Intégrase du VIH, 42, 48
Intégrine, 64
Interactions médicamenteuses, **345**, **346**, 349, **408,** 413, 546, 595, 610, 626
Interféron (IFN), **862**, 922, 1000, 1022, 1047
Interféron pégylé (PEG-IFN), 880, 904, **907**, 911, 926, 966

Interleukines, 71, 579, 864, 1014
Interleukine-17, 71
Internet, **672**, **674**
Intertrigo, 196
IPERGAY, **718**
IRIS, 168, **243**
Islatravir, 333
Isoniazide (INH), 199, 250, 524, 795, 816
Isospora belli, 180
Itraconazole, 149, 150, 803, 804
Ivermectine, 197

J

JC virus (JCV), 164
Juluca®, 294

K

Kaposi (voir maladie de Kaposi)
Kétoconazole, 196
KICS (Kaposi Sarcoma herpes virus inflammatory cytokine syndrome), **258**, 622
Klebsiella granulomatis, **1123**

L

Lait maternel, 467
Lamivudine (3TC), 92, 272, 282, 518, 776, 904, 909, 942
Lavage broncho-alvéolaire (LBA), 142, 149, 150, 153
Lavage du sperme, **444**
LCR, 169, 342, 597, 603
LDL-cholestérol (LDL-c), 542, 544, 546
Ledipasvir, 1026, 1027, 1095
Legionella pneumophilia, 152
Leishmaniose, 190
Lentivirus, 39
Lèpre, 190
Leucoencéphalite à VIH, 598, 601, 602
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), 597, **164**
Leucoplasie orale chevelue 190, 195
Leucorrhées, 638
Lévomépromazine, 615
Licence obligatoire, 1096
Licence volontaire, 1095
Lichen plan, 884, 895, 1020, 1021
Lipoatrophie, 562, 565
Lipodystrophie, 554, **562,** 567
Lonafarnib, 967
Lopinavir(LPV/r), 303, 347
Lorazépam, 614
LPS (lipopolysaccharide), 66, 73, 74
LTR (long terminal repeat), **44**, 48
Lymphocytes
- B, **110**
- CD4, 49, 52, **60, 116 ,** 130, 135
- NK, **60**
- CD8, 60, 63, **110,** 156, 1000
- régulateurs (Treg), 71

Lymphogranulomatose vénérienne, 184, 190
Lymphome, **154**, 181, 198, **216,** 222, 597
- cérébral, 161, 217, **220,** 617, 622
- Burkitt, 155, **218**
- maladie de Hodgkin, 140, **218**, 617, 618, 619, 622
- des séreuses, 140, 217, 258, 619, 622
- digestif, 177
- immunoblastique, 155, 617
- non hodgkinien, 27, **216,** 617, 618, 620
- associés au virus HHV-8, 217, **219**
- diffus à larges cellules, 155, 617

Lymphopénie, **132**

M

M-santé, **676**, 678
MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), 31, 549, 581, 592
Maghreb, 783
Maladie coronaire, **578, 580, 584**
Maladie d'Alzheimer, 599
Maladie de Bowen, **186**
Maladie de Kaposi (MK), 140, 152, 177, 181, 197, **227**, **257**, 617, **622**
Maladies cardiovasculaires, **25**, 34, 1072
Malassezia furfur, 198
Manifestations anxieuses, 612
Manifestations cliniques du VHC, **1012, 1013, 1019,** 1074
Manifestations cliniques extra-hépatiques du VHB, **884, 893**
Maraviroc, **322**, 347, 586

Martinique, 801
Maviret®, 1028, 1033, 1034, 1098
Mécanismes immuno-pathologiques du VHC, **997**
Médicaments anticancéreux, 351
Médicaments ARV génériques, 918, 1095, **1096**, 1097
Medicines Patent Pool, 1095
Mélanome, 197, 618, 631
MELD, 1058, 1081
MENA, 782
Méningo-encéphalite subaiguë, 166
Métavir, 902, 1025
Metformine, 552, 556
Méthadone, 740
Méthotrexate, 627
Métrorragies, 638
Microangiopathie thrombotique, **229**
Microbicides, **727**
Microbiote intestinal, 71, **75**, 556, 558
Microsporidiose, 178, **180**
Migrant(e)s, 23, **652, 653,** 784
Millepertuis, 614
Mirtazapine, 614
Mitochondriale (atteinte), 564
MoCA (Montreal Cognitive Assessment), 596
Molécules anti-latence, **123**
Molluscum contagiosum (Poxvirus), 190, **194**
Monitorage des concentrations d'antirétroviraux, **339**
Monothérapie antirétrovirale, **391**
Moyen-Orient, 782
MTOR, 407
Multi-résistance, **384**
Mutation delta32, **109**
Mutation de résistance du VIH
- K65R, **56,** 274, 910
- K70R, 273
- M184V, **56**
- L210W, 273
- L74V, 274
- K219Q/E, 273
- Q151M, **56**
- K103N, 95, **290**, 293
- Y181C, **95**
- E138K, 295

Mutilations sexuelles féminines, **1166**
Mycobactéries,190, 191, **243**
Mycobacterium tuberculosis, 191, **243**
Mycobactéries du complexe avium (MAC), 179, 191, 243, **254**
Mycobactéries atypiques,140, 178, 523
Mycoplasma genitalium, **1121**
Mycoplasma pneumoniae, 152
Myélome, 618, 619, 620
Myélopathie vacuolaire, 170
Myocardite, 587
Myrcludex-B, 967

N

NA-ACCORD, **21**, 619
NAFLD, **558**
NASH, **558**, 1072
Neisseria gonorrhoeae, **1114**
Néphropathie associée au VIH, 26
Néphrotoxicité, 238
Neuroleptiques, **615**
Neurologique (atteinte), 131
Neuropathies périphériques, 169, **171**, 884
Névirapine (NVP), 92, **200**, 287, 288, **291**, 347, 519, 543, 586
NFkB, 48, **61**
NGS (next-generation sequencing), 993
Nitazoxanide, 151, 180
Nocardia asteroides, 152
Notification partenaires, 817

O

Obésité, 555
Objectif de développement durable, **668,** 818, 821
Objectifs 90-90-90 de l'ONUSIDA, 9, 89, **472, 489, 775, 797, 817, 845**
Observance, 92, 137, 378, 535, 608, 1040
Œsophage (atteintes de), **175**
Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC), **734**
Ombitasvir, 1026, 1027, 1055
ONUSIDA, 10, 38, 436, 694, 704, 732, 747, 827, 829, 1161
Onyxis, 196
Orchi-épididymite, 1131
Organisation mondiale de la santé (OMS), **83,** 98, **356,** 368, 381, **434**, 471, 521, 535, 694, 720, 732, 747, 852, 1149

Ostéo-articulaire(atteintes), **570**
Ostéodensitométrie (DEXA), 570, 574
Ostéomalacie, 570
Ostéonécrose aseptique, 570
Ostéopénie, 27, 570, 924
Ostéoporose, 27, 570

P

P-gp, 1029, 1031, 1034
Paclitaxel, 153
Pancréas, 178
Papier buvard (voir Dried Blood Spot)
Papillomavirus humain, voir HPV
PARCOURS (étude), **652**
Paritaprévir, 1031, 1050, 1055
Partage statut sérologique, 644, **647**, **648**
Particules de Dane, **857**
Patient de Berlin, 123
PD-1, **118,** 631
Peau et muqueuses, **189**
Pemphigoïde bulleuse, 884
Pénicilliose ou talaromycose, 140, 150, 190
Pentamidine, 143, 147
PEPFAR, 775, 779, 816
Périartérite noueuse (PAN), 884, **894**, 896
Péricardite, 589
Pharyngite, **132**
Pibrentasvir, 993, 1028, 1029
Pimozide, 615
Pioglitazone, 560
Pitavastatine, 585
Pityriasis versicolor, 190, **196**
Planification familiale, **1139**
Pneumocoque, 523, 795
Pneumocystis jirovecii, **141**
Pneumocystose, **140**, 497, 523, 627, 795
Pneumopathie à bactéries pyogènes, **140**
Pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP), **140**, 156, 499
POC (Point of care) : voir Test de diagnostic rapide
Pol (protéine), 38, 44
Polyarthrite rhumatoïde, 575
Polymérase VHB, **858**, 862
Polyneuropathie, 171, 896, 1020
Polypharmacie, 595, 401, **403**
Polyradiculonévrite, 895
Ponction biopsie hépatique (PBH), 892, 917, 1014, 1078
PopART HPTN 071, **704**
Populations clés, **666**, 779, **783**, 808, 809, 816, **1157**, 1161
Porphyrie cutanée tardive, 1020, 1021
Posaconazole, 149
Poxvirus, 194
Pravastatine, 546
Préservatifs, **689**, 786, 813, **1150**
Prévention transmission VIH mère à l'enfant (PTME), **432**, **451**, **453,** 683, 917
Prévention transmission VHB, mère-enfant, **432**, 453, **465, 778,** 946, 948,1088
Primo-infection VIH, 49, 60, 62, 64, 107, 125, **130**, 195, **364**
Proctologie, **183**
Prophylaxie post-exposition (PPE), **697**, 713, 796
Prophylaxie préexposition (PrEP), 15, 85, 136, 444, 453, 473, 684, 699, 747, 773, 787, 796, 813, 1110
PROUD, **718**
Prurigo, **199**
Prurit, 199
Psoriasis, 202
Psychotropes, 601, 603
Purpura, 1019, 1020
Purpura thrombopénique immunologique (PTI), **228**
Pyrazinamide (Z), 250
Pyriméthamine, 75, 162, 163, 180

Q

Qualité de vie, 608, **646**
Quasi-espèce virale, 92, **40**, 993

R

Radiothérapie, 627, 639
Raltégravir (RAL), 309, 347, 459, 550, 576, 586, 610, 613
Rapport CD4/CD8, 137

Réactivation VHB, 879, 903, 912, 928,1056
Recommandations OMS, 513, 514, 520, 775
Reconstitution immunitaire, 67, 69, 156, 164, 165
Rectite, 1132
Réduction des risques, 687, **730**, **745,** 787, 824, 984, 1044
Réinfection par le VHC, **1062**
Rémission du VIH, 116, **121,** 125
Rénale (atteinte), **26**, **232**, 449, 499
Réplication VIH persistante, **120, 376**
Réponse virologique soutenue du VHC (RVS), 1003, **1025**, 1067
Réponses immunitaires anti-VIH, **60, 110 ,862**, 863, 1000
Réseaux sociaux, **672**, **674**
Réservoir VHB, 916
Réservoirs VIH, **61**, 66, **108**, **116, 131,** 135, 632
Résistance VIH, 53, **276, 290**, 293, 295, 296, 377, 776
Résistance à l'insuline, 554, 558, 559, 1020, 1072, 1074
Résistance VHB, **876**
Rétention dans les soins, 434, **779**
Rétinite
- Cryptococcose, **210**
- Cytomégalovirus, **205**
- HSV (herpes simplex virus), **209**
- Injections intravitréennes, 207, 210
- Nécrose rétinienne, 209
- Pneumocystis jirovecii, **214**
- Syphilis, 212
- Toxoplasmose, **213**
- Tuberculose, **214**
- VZV (virus de la varicelle et du zona), **209**

RGPD (Règlement général sur la protection des données), **670**
Rhabdomyolyse, 546
Rhodococcus equi, 152
Ribavirine (RBV), 1038, 1040, 1055, 1058, 1059
Rifampicine, rifabutine, 199, 250, 351
Rilpivirine (RPV), 287, 288, **294**, 347, 519, 586, 613, 614
Risque cardiovasculaire, 544, **545**, 578, 1075
Ritonavir (RTV), **301**, 347, 542, 550, 1049
Rituximab, 224, 627, 628, 1023
Rosuvastatine, 546

S

Salmonella, 179
SAMHD1, **50**
Santé mondiale, **821**
Santé sexuelle, 634, **1103**
Score FRAX, 574
SEARCH, **704**
Sérotriage, **687**
Sertraline, 614
Sevrage tabagique, 545, 619
Shigelles, 179
Shock and kill, **123**, 632
Siméprévir, 1031, 1032, 1050
Simian Immunodeficiency virus (SIV), **39**
Simvastatine, 546
Sofosbuvir (SOF), 993, **1029**, 1030, 1031, 1050, 1057 1058, 1059, 1095, 1097
- Sofosbuvir/ledipasvir, 1050
- Sofosbuvir/velpatasvir, 1050
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 1050

Sovaldi®, voir sofosbuvir, 1095
Spondyloarthrites, 575
START, **33**, **360**, 579
Statines, 350, **546**, **547**, 556, 584, 585
Stavudine (D4T), 543, 550, 555, 564, 566
Stéato-hépatite non alcoolique (NASH), 558
Stéatose hépatique, 554, **558**, 892, **1016**, 1072, 1074
Stigmatisation, 433, 607, 644, **645**, **667**, **779**, 786, 793, 806, 818, **1157**
Streptococcus pneumoniae, 152
Strongyloïdose, 151
Sulfadiazine, 162
Sulfaméthoxazole, 523
Sulfamétoxazole-triméthoprime, 524
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), 68, 205, 243, **267**
Syndrome métabolique, 550, **554**, 558, 1016, 1067, 1072, 1078
Syndrome(s) mononucléosique(s), 131,134

Syndrome de Stevens-Johnson, 200
Syphilis, 136, 190, **191**, **1116**

T

Tabagisme, 23, 25, 154, 579, 585, 619
Talaromyces marneffei, 150
TasP (Treatment as Prevention), **11**, 137, 440, 453, 684, **703**, 715, 824, 986, 1138
Tat, 63, **124**
Taxanes, 263
Télaprévir, 1031
Télémédecine, **679**
TEMPRANO, **33**, **360**, 778
Ténofovir alafénamide fumarate (TAF), 283, 518, 543, 576, 904, 905, 906, 909, 912, 924
Ténofovir disoproxil fumarate (TDF), 28, 275, 283, 518, 571, 715, 904, 909, 913
Tératogénicité, **357**
Terbinafine, 196
Tésamoreline, 556
Test and Treat, **13**, 15, 636, **704,** 786
Test de différenciation VIH-1/VIH-2, **81**
Test ELISA VIH, **79**
Test rapide d'orientation diagnostique (TROD), **80**
Test Western Blot/Immunoblot VIH, **80**
Tests de diagnostic rapide TDR ou Point of care (POC)
- VIH, **101, 871 ,**434, 504, 778
- VHB/VHC, 950, 986, 1010

Tests neuropsychologiques, 160
Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), **133**, 142, 505, 762, 806, 811, 822, 872, 986, 949, **1007**
Téthérine, **50**
Thérapies comportementalo-cognitives, 615
Thérapies de substitution aux opiacés (TSO), 745, 985
Thrombopénie, 132, 908
Thymorégulateurs, **614**
TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), 1080, 1084
Transmission VIH mère-enfant (TME), **436**, 796
Transmission mère-enfant du VHB, **848**
Toxicité mitochondriale, 520
Toxicité rénale, 924
Toxicités neuropsychiatriques des antirétroviraux, **610**
Toxidermies, **199**
Toxoplasma gondii, 161
Toxoplasmose, 140, 151, **161,** 523, 627
Traitement post-exposition TPE, 762
Traitement antirétroviral (ARV), **134, 354**, 413, **462**, 511, 560, 626, **905**, 916, 824
Traitement antirétroviral enfant, 511
Traitement antirétroviral et grossesse, 451
Traitement antirétroviral intermittent, **390**
Traitement anti-VHB, **901**, 910, **917,** 921, 922, **924**
Traitement comme moyen de prévention (TASP), 796
Traitement de l'hépatite chronique B, **917**
Traitement de l'infection VHC, **1025, 1047,** 1055
Traitement post-exposition (TPE), 684, **759**, 824
Traitement prophylactique, 803, 816, 912, 943
Transcriptase inverse, **38**, 40, 42, 45, 48, **286**
Transfusion, **765**, 847
Transgenres, 718, 1157
Translocation microbienne, **65**, 73, **74**
Transmission du VIH, 52, 801, **846**
Transmission de la mère à l'enfant (TME), 55, **432, 487**, 790, 794, **846**, 946, 1087
Transmission du VHB, 846, 848, **933,** 938, **946**
Transplantation d'organe, **406**
- cardiaque, 588
- hépatique, 918, 1048, **1078**, 1080, 1085
- rénale, **239**

Transporteurs de médicaments, **345**
Travailleurs du sexe (TS), 783, 813
Treponema pallidum, **1116**
Trichomonas vaginalis, **1123**
Trichomonose, **1123**
Trichophyton rubrum, 196
Triglycérides, 542, 544, 558

TRIM5, 52
Triméthoprime-sulfaméthoxazole, 143, 199
Troubles anxieux et dépressifs, 600, 609
Troubles du sommeil, 612
Troubles neurocognitifs, 26, **159**, **596,** 1020
Troubles osseux, **27**
Troubles psychiatriques, 600, **606, 613,**1084
Tuberculose, 140, **147**, 178, 190, **243**, **251,** 363, 523, 795, **803**, 816,1008
Tubulopathie, 574
Tumeur de Buschke-Löwenstein, 185

U

U = U (undetectable = untransmittable), **702**, 703, 824
Ulcérations génitales, 192
Ulcérations muqueuses, **1124**
UNITAID, 779, 827, 829
UNODC, 747
Urétrite masculine, 1128
Usagers de drogues injectables (UDI), 22, **730**, **734, 743**, 783, 787, 976, 793, 1043, 1062, 1064

V

Vaccin anti-VIH, 61, **125**, **756,** 867
Vaccination, 843, 848, 851, 916, 947, **1089**
Vaccination anti-HPV, 424, 623, 634, 639
Vaccination anti-VHB, 422, **938,** 947, 950, 1087
Valaciclovir, 177, 192, 193, 628
Valganciclovir, 151,181, 628
Varicella zoster virus (VZV), 151,190, 499
Varices œsophagiennes ou gastriques, 1083
Velpatasvir, 1028, 1029, 1095
Verrues, 194
Vespa (enquête), 805
Vieillissement, **401**, 572, 578, **591**
Viekirax®, 1027, 1032, 1034
VIH-1, **39**, **41, 50**
VIH-2, **39**, 42, **51**, 56, 130, 460, 476
Vinblastine, 153
Vincristine, 627
Violences sexuelles, 810, 1166
Virus de l'hépatite A, 1134
Virus de l'hépatite B (VHB), 889, 1078
Virus de l'hépatite C (VHC), **990,** 1078, 1111
Virus de l'hépatite delta (VHD), **956**
Virus de l'hépatite E, 1134
Virus SIV, **39**, 51
Virus défectifs, **108**
VISCONTI (voir contrôleur post-traitement), **113**, 137
Vitamine D, 572
Vitamine E, 560
Voriconazole, 149
Vosevi® (sofosbuvir + velpastasvir + voxilaprévir) 1028, 1030, 1033, 1034
Voxilaprévir, 1033, 1034, 1059
Voyages, **421**, **428**
Vulve, 634

W

Western blot VIH, 132

X

XDR, 816
Xérose, 199

Z

Zepatier®, 1028, 1033, 1034
Zidovudine (ZDV ou AZT), 272, 274, 282, 518, 543, 550, 555, 564, 566, 587
Zona, **192**

VIH, Hépatites virales, Santé sexuelle

Cet ouvrage fait le point des connaissances, des stratégies et des programmes d'actions à conduire dans trois domaines clés de la santé publique, trois défis de dimension mondiale qui concernent l'ensemble des populations et dont l'intrication pose des questions de santé globale : la lutte contre le VIH et contre les hépatites, avec la prise en compte de la santé sexuelle comme élément déterminant de la santé.

Fruit de l'expertise de près de 200 auteurs issus de 17 pays, ce livre se veut accessible à tous les professionnels de santé, aux soignants confrontés aux évolutions des stratégies de prise en charge et de prévention, mais aussi aux acteurs du monde associatif si fortement engagés auprès des populations exposées et des malades, aux citoyens et aux responsables des politiques de santé, soucieux de comprendre comment maîtriser les pandémies majeures du VIH et des hépatites B et C. Il ouvre aussi le champ essentiel de la santé sexuelle, trop longtemps occulté : enjeu crucial pour la lutte contre le VIH et les hépatites, mais bien au-delà, pour répondre aux besoins de comprendre et de savoir et à la nécessité de briser les silences et les tabous qui paralysent, marginalisent et isolent, au détriment de la santé.

Disponible en version papier et numérique, ce livre a été coordonné par :

Christine KATLAMA, professeure de Maladies Infectieuses, Sorbonne Université, praticien à l'AP-HP, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris ; présidente de l'AFRAVIH

Jade GHOSN, maître de conférences à la Faculté de médecine de l'Université de Paris, praticien à l'AP-HP Nord, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris

Gilles WANDELER, professeur du Fonds National Suisse de Recherche, chef de clinique au Département des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Universitaire de Berne en Suisse

Prix : 90 €
ISBN : 978-2-7598-2403-8
9 782759 824038

edp sciences