



**HAL**  
open science

# Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme

Patricia Fener, Claire Criton

► **To cite this version:**

Patricia Fener, Claire Criton. Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme. [Rapport de recherche] INIST-V-07-04, Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST-CNRS). 2007, 125 p. hal-01456818

**HAL Id: hal-01456818**

**<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01456818v1>**

Submitted on 6 Feb 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Manifestations cliniques et biologiques de l'infection à VIH/sida chez la femme**

**Mai 2007**

Patricia Fener  
Ingénieur de recherche CNRS  
Docteur en médecine  
[patricia.fener@inist.fr](mailto:patricia.fener@inist.fr)

Claire Criton  
Ingénieur de recherche CNRS  
Docteur en médecine  
[claire.criton@inist.fr](mailto:claire.criton@inist.fr)

## Sommaire

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>CLASSIFICATION DES STADES DE L'INFECTION A VIH.....</b>	<b>6</b>
<b>EVOLUTION NATURELLE DE L'INFECTION A VIH JUSQU'AU STADE SIDA .....</b>	<b>9</b>
<b>I. PRIMO-INFECTION.....</b>	<b>10</b>
<b>II. PHASE ASYMPTOMATIQUE.....</b>	<b>11</b>
<b>III. PHASE SYMPTOMATIQUE MINEURE.....</b>	<b>12</b>
1. Affections cutané-muqueuses .....	12
Dermite séborrhéique .....	13
Candidose buccale .....	14
Leucoplasie orale chevelue.....	16
2. Manifestations hématologiques.....	17
3. Problèmes gynécologiques .....	17
Dysplasies et cancer du col utérin.....	18
Troubles menstruels.....	29
Leucorrhées .....	30
Ulcérations génitales d'origine infectieuse.....	34
Maladies inflammatoires pelviennes .....	41
Cancer du sein .....	42
Autres cancers féminins.....	42
Grossesse .....	43
Ménopause.....	43
<b>IV. LE STADE SIDA .....</b>	<b>9</b>
1. Syndrome cachectique.....	10
Définition.....	10
Pathogénie.....	10
Différence selon le genre .....	11
Traitement.....	11
2. Infections parasitaires.....	12
Pneumocystose pulmonaire.....	12
Toxoplasmose cérébrale .....	14
Cryptosporidiose, microsporidiose, isosporose .....	16
3. Infections virales.....	18
Infection à Papillomavirus humain (HPV).....	18
Infection à cytomégalovirus (CMV).....	21
Infections à virus Varicelle-zona (VZV).....	23
Infections à virus Herpes simplex (HSV) .....	24
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).....	25

4. Infections fongiques .....	26
Candidose oesophagienne .....	26
Cryptococcose.....	27
Mucormycose.....	28
5. Infections bactériennes.....	29
Pneumonies bactériennes.....	29
Tuberculose.....	30
Mycobactérioses atypiques .....	31
6. Cancers .....	32
Epidémiologie .....	32
Cancers « classant sida » .....	33
Cancers « non classant sida ».....	39
7. Troubles cognitifs et encéphalopathie.....	42
Troubles cognitifs.....	42
Encéphalopathie à VIH.....	43
<b>CO-INFECTIONS PAR LE VIH ET LES VIRUS DES HEPATITES VIRALES B ET C.....</b>	<b>83</b>
<b>I. CO-INFECTION PAR LE VIH ET LE VIRUS DE L'HEPATITE B.....</b>	<b>83</b>
<b>II. CO-INFECTION PAR LE VIH ET LE VIRUS DE L'HEPATITE C.....</b>	<b>84</b>
<b>RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE DU VIH/SIDA .....</b>	<b>86</b>
<b>SPECIFICITES FEMININES VIROLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES.....</b>	<b>88</b>
<b>I. POPULATION VIRALE .....</b>	<b>88</b>
<b>II. CHARGE VIRALE .....</b>	<b>88</b>
<b>III. TAUX DE LYMPHOCYTES CD4.....</b>	<b>89</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>91</b>

**Résumé :** en l'absence de traitement antirétroviral, la majorité des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) évolue vers le syndrome d'immunodéficience acquise (sida), phase ultime de la maladie. Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection à VIH, basées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques : la classification des Centers for disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta et la classification en 4 stades cliniques proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) en 1996, la survie des patients infectés par le VIH peut atteindre plusieurs dizaines d'années, et le vieillissement de cette population a conduit à l'émergence de comorbidités et d'autres causes de mortalité, notamment certains cancers « non associés au sida » (maladie de Hodgkin, cancer bronchique, cancer du canal anal), comme l'ont montré les enquêtes "Mortalité 2000" et "Mortalité 2005".

Les signes cliniques de l'infection à VIH varient considérablement selon le stade auquel est fait le diagnostic de la maladie. La femme se distingue de l'homme par des pathologies gynécologiques liées au VIH et à sa relation avec l'infection à papillomavirus humain. L'examen gynécologique doit de ce fait faire partie intégrante du bilan clinique initial et de la surveillance de toute femme séropositive, avec un frottis à la recherche d'une dysplasie, voire d'un cancer du col utérin.

Les symptômes de la primo infection apparaissent entre une et huit semaines après le rapport contaminant, sont peu spécifiques, et disparaissent en quelques semaines sans traitement. Toutes les personnes infectées, même celles qui n'ont pas de symptômes, fabriquent des anticorps contre le VIH, mais ceux-ci ne sont pas décelables immédiatement, c'est le stade de la séroconversion qui se produit habituellement un à trois mois après l'infection.

L'infection passe ensuite par une phase asymptomatique, période pendant laquelle le virus peut vivre dans l'organisme durant de nombreuses années sans provoquer de symptômes.

Puis l'infection entre dans une troisième phase dite symptomatique lorsque divers symptômes persistants se manifestent : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, gonflement des ganglions, diarrhées, infections de la peau.

Lorsque le virus devient de plus en plus présent et que les lymphocytes CD4 sont de moins en moins nombreux, le système immunitaire n'arrive plus à lutter. C'est au cours de cette quatrième phase qu'apparaissent des affections dites opportunistes qui peuvent être de nature bactérienne, virale comme les cancers « associés au VIH », parasitaire ou fongique et que le diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise est posé. Une personne est atteinte du sida si elle a une infection au VIH confirmée en laboratoire (test sanguin), un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 200 (c'est-à-dire 200 cellules par millimètre cube ou microlitre de sang), une ou plusieurs maladies opportunistes ou cancers reliés au sida.

L'infection à VIH semble avoir des conséquences psychologiques plus importantes chez la femme que chez l'homme, avec des symptômes pouvant être révélateurs de la détresse associée aux facteurs de stress inhérents au fait de vivre avec le VIH/sida ou rattachés à un syndrome psychiatrique associé à la maladie. Ce retentissement psychologique a pour conséquence une moins bonne observance thérapeutique entraînant un plus mauvais pronostic et une mortalité plus élevée.

En ce qui concerne les spécificités féminines virologiques et immunologiques de l'infection à VIH, de nombreuses études sont discordantes quant à l'influence du sexe sur la charge virale mais il semble que la progression vers le stade sida soit indépendante du sexe. Le cycle hormonal aurait une influence sur la charge virale avec une diminution entre le début de la phase folliculaire et le milieu de la phase lutéale. Le taux de lymphocytes CD4 est

*significativement plus élevé dans les premières années de l'infection chez les femmes que chez les hommes mais la survenue du sida a lieu à peu près dans les mêmes délais. La décroissance annuelle du taux de lymphocytes CD4 semble plus importante chez la femme.*

## **Introduction**

Les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine peuvent manifester la plupart des complications que l'on rencontre chez les hommes séropositifs, avec cependant quelques spécificités liées au genre.

En effet, alors que la primo-infection, témoin de l'activation du système immunitaire, se manifeste indifféremment dans les deux sexes par un syndrome grippal, les phases symptomatiques mineure, puis majeure constituant le stade sida se distinguent chez la femme par une symptomatologie gynécologique. De même, les femmes porteuses du VIH/sida présentent des particularités virologiques et immunologiques et vivent différemment leur séropositivité avec un retentissement neuropsychiatrique souvent plus marqué que chez les hommes.

## Classification des stades de l'infection à VIH

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection à VIH, basées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques :

**La classification des CDC** (Centers for disease Control) d'Atlanta (USA) :

les Centres de contrôle et de prévention des maladies ont révisé la définition du sida qu'ils avaient proposée avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1987 afin d'y inclure les adultes et adolescents VIH-positifs présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>, qu'ils soient ou non symptomatiques. De plus, trois pathologies indicatrices supplémentaires ont été prises en compte. Il s'agit de la tuberculose pulmonaire, des pneumonies récidivantes dans une période de 12 mois et du cancer invasif du col de l'utérus. Cette nouvelle définition des CDC a été mise en place aux Etats-Unis le 1er janvier 1993 (1993 [99]). Elle comprend trois catégories :

- la catégorie A : Un adulte ou un adolescent infecté par le VIH appartient à la catégorie A s'il présente un ou plusieurs des critères suivants et qu'il n'existe aucun des critères des catégories B et C,
  - séropositivité aux anticorps du VIH en l'absence de symptômes (avant 1993, la séropositivité asymptomatique ne rentrait pas dans la classification "sida");
  - lymphadénopathie généralisée persistante ;
  - primo-infection symptomatique.
  
- la catégorie B correspond, chez un patient infecté par le VIH, à la présence de manifestations cliniques ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes ; elles sont liées au VIH ou indicatrices d'un déficit immunitaire, elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection à VIH :
  - angiomatose bacillaire ;
  - candidose oro-pharyngée ;
  - candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement ;
  - dysplasie du col, carcinome in situ ;
  - syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée d'une durée supérieure à un mois ;
  - leucoplasie chevelue de la langue ;
  - zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ;
  - purpura thrombocytopénique idiopathique ;
  - salpingite ;
  - neuropathie périphérique .

Cette catégorie correspond aux stades cliniques 2 et 3 de la classification de l'OMS .

- la catégorie C correspond à la définition du sida chez l'adulte. Les critères cliniques sont les mêmes que le stade clinique 4 de l'OMS. Lorsqu'un sujet présente une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :
  - candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ;
  - candidose oesophagienne ;
  - cancer invasif du col ;
  - coccidioïdomycose ;

- cryptococcose extrapulmonaire ;
  - cryptosporidiose intestinale d'une durée supérieure à un mois ;
  - infection à cytomégalovirus (autre que foie, rate, ganglions) ;
  - rétinite à cytomégalovirus (avec perte de la vision) ;
  - encéphalopathie due au VIH ;
  - infection herpétique, ulcères chroniques d'une durée supérieure à un mois ;
  - histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ;
  - isosporidiose intestinale chronique d'une durée supérieure à un mois ;
  - sarcome de Kaposi ;
  - lymphome de Burkitt ;
  - lymphome immunoblastique ;
  - lymphome cérébral primaire ;
  - infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire ;
  - infection à *Mycobacterium tuberculosis* quel que soit le site ;
  - infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire ;
  - pneumonie à *pneumocystis carinii* ;
  - pneumopathie bactérienne récurrente ;
  - leuco-encéphalopathie multifocale progressive ;
  - septicémie à salmonelle non typhi récurrente ;
  - syndrome cachectique dû au VIH .
- Pour chaque catégorie clinique, il existe trois niveaux en fonction du nombre de lymphocytes CD4 ou cellules T-helper qui sont la première cible du virus de l'immunodéficience humaine.

Taux de CD4/mm <sup>3</sup> de plasma	Catégories cliniques		
	A	B	C
Supérieur ou égal à 500	A1	B1	C1 (stade sida)
Compris entre 200 et 499	A2	B2	C2 (stade sida)
Inférieur à 200	A3	B3	C3 (stade sida)

Tableau n°1 : Classification clinico-immunologique du sida (CDC 1993) pour les adultes et adolescents

**La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :**

le groupe d'experts épidémiologistes du Centre européen pour la surveillance épidémiologique du sida (CESES) avec le bureau régional de l'OMS pour l'Europe, ainsi qu'un nombre important de pays européens n'étaient pas d'accord pour inclure les critères biologiques définis par les Centres de contrôle et de prévention des maladies, dans la définition du sida pour l'Europe, mais ont considéré que l'inclusion des trois pathologies indicatrices supplémentaires était justifiée. Le Centre européen pour la surveillance du sida a donc modifié la définition du sida de 1987 et y a inclus la tuberculose pulmonaire, les pneumonies récurrentes et le cancer invasif du col de l'utérus. Une définition commune à

toute l'Europe facilite ainsi les études comparatives (1993 [100]). Cette classification est divisée en 4 stades cliniques :

- le stade clinique 1 au cours duquel le patient après une phase asymptomatique présente des adénopathies persistantes généralisées ;
- le stade clinique 2 est caractérisé par une perte de poids inférieure à 10 % du poids corporel, des manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récidivantes), un zona au cours des 5 dernières années, des infections récidivantes des voies respiratoires supérieures ;
- le stade clinique 3 est défini par une perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, une diarrhée chronique sans étiologie pendant plus d'un mois, une fièvre prolongée inexplicite pendant plus d'un mois, une candidose buccale (muguet), une leucoplasie chevelue buccale, une tuberculose pulmonaire dans l'année précédente, des infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple) ;
- le stade clinique 4 est atteint lorsque le patient présente une pneumocystose, une toxoplasmose cérébrale, une maladie de Kaposi, un lymphome, une mycobactériose atypique généralisée et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>).

***D'autres classifications*** de l'infection à VIH ont été proposées, telle que ***la définition de Caracas proposée par la Pan american health organization*** (Organization 2001 [87]) (Rabeneck, Hartigan *et al.* 1996 [301]) (Weniger, Quinhoes *et al.* 1992 [366]) mais n'ont pas été retenues.

## Evolution naturelle de l'infection à VIH jusqu'au stade sida

On distingue 4 phases lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine :

- **la primo-infection** qui se situe juste après la contamination par le VIH et au cours de laquelle le nombre de virus augmente fortement, puis diminue rapidement, du fait de la réponse du système immunitaire ;
- **la phase asymptomatique** au cours de laquelle l'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie, avec un nombre de virus qui n'augmente que très légèrement mais un nombre de variants dûs aux mutations qui croît fortement. Biologiquement les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus ;
- **la phase symptomatique mineure** qui peut ne survenir que 10 ans après la contamination. Certains symptômes apparaissent, comme un amaigrissement rapide, une fièvre de plus d'un mois, un herpès extensif, des sinusites ou infections pulmonaires inhabituelles, une diarrhée persistante ;
- **la phase symptomatique majeure ou sida** est la conséquence d'un système immunitaire débordé. Le nombre de virus augmente fortement. Des infections opportunistes et des proliférations cellulaires malignes apparaissent.

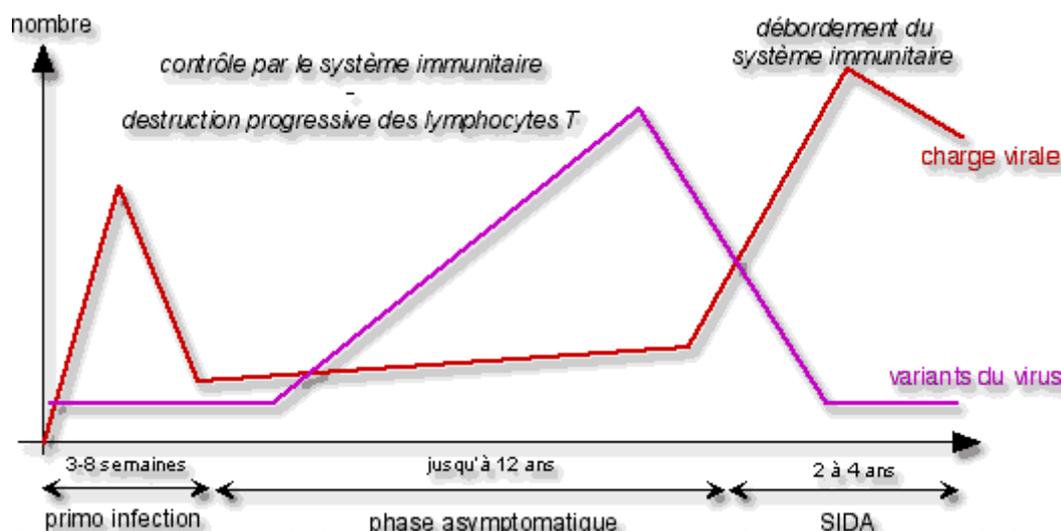


Fig. n°1 : Evolution de la charge virale et des variants du virus au cours de l'infection à VIH (2004 [28])

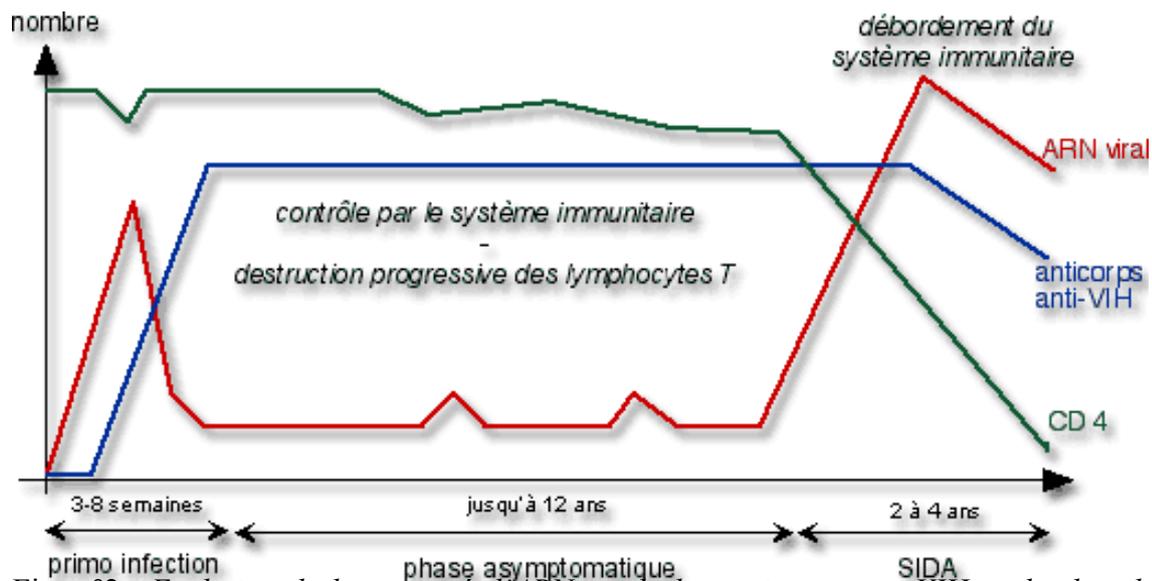


Fig. n°2 : Evolution de la quantité d'ARN viral, des anticorps anti-VIH et des lymphocytes CD4 au cours de l'infection à VIH (2004 [28])

## I. Primo-infection

La primo-infection par le VIH correspond à la *phase d'invasion du virus dans l'organisme*, peu après la contamination. Elle s'accompagne dans 50 à 80% des cas de symptômes survenant entre une et huit semaines après la contamination et disparaissant en quelques semaines.

Sur le plan biologique, la primo-infection à VIH active l'ensemble du système inflammatoire.

- Le pic de virémie s'accompagne souvent d'une lymphopénie transitoire avec baisse des lymphocytes CD4 et CD8 cytotoxiques, suivie d'une augmentation rapide des lymphocytes CD8 mémoires en 4 à 6 semaines et d'une remontée lente sur 6 à 8 mois des lymphocytes CD4 naïfs inversant le rapport CD4/CD8 (2002 [19]).
- On observe une leucopénie puis un syndrome mononucléosique et une augmentation modérée des transaminases (dans 50% des cas).

Sur le plan clinique, la symptomatologie, semblable à celle de beaucoup d'autres infections virales, est la même dans les deux sexes et se résume à :

- de la fièvre ;
- des adénopathies ;
- des douleurs musculaires et des arthralgies ;
- un rash cutané (l'éruption cutanée est composée de lésions maculo-papulaires non prurigineuses de moins de 1 cm de diamètre, localisées préférentiellement sur le tronc et le visage) ;
- une dysphagie douloureuse ;
- des manifestations digestives (diarrhées, douleurs abdominales) ;
- des ulcérations buccales ou génitales ;
- des manifestations neurologiques aiguës (méningite, encéphalite, paralysie faciale, myélopathie, neuropathie périphérique).

Le manque de spécificité des symptômes entraîne souvent un retard de diagnostic.

Le diagnostic, à ce stade précoce d'infection, repose sur les tests ELISA « duo » qui permettent de détecter dans le même temps les anticorps anti-VIH et l'antigène p24. En l'absence de test duo, si la sérologie est négative, la recherche d'une antigénémie p24 reste d'actualité, si la mesure de l'ARN VIH n'est pas rapidement réalisable (Yeni 2006 [97]).

Le rapport « Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH », rédigé en 2006 par un groupe d'experts dirigé par le Professeur Patrick Yeni (Yeni 2006 [97]), préconise certaines **recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge de la primo-infection de l'infection à VIH** :

- effectuer un test de dépistage du VIH devant toute infection sexuellement transmissible et toute prise de risque ;
- réaliser un test génotypique de résistance en cas de diagnostic de primo-infection ;
- prescrire rapidement un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase associé à une faible dose de ritonavir (IP/r) aux patients ayant des symptômes sévères et durables et/ou en cas de déficit immunitaire avec des CD4 inférieurs à 350/mm<sup>3</sup>. Il est proposé de traiter les patients pendant une durée de 18 à 24 mois, jusqu'à l'obtention d'une réponse immunologique stable avec des CD4 supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>. Le traitement sera repris ultérieurement en fonction du niveau de CD4 au cours du suivi comme dans l'infection chronique ;
- insister sur le risque élevé de transmission du VIH au moment de la primo-infection et sur les modalités de prévention ;
- inclure les patients en primo-infection dans des cohortes pour améliorer les connaissances épidémiologiques.

## II. Phase asymptomatique

Il s'agit de la phase d'infection chronique, **cliniquement latente** (à part des adénopathies) mais **biologiquement active** puisqu'elle correspond à la phase de multiplication du virus. Sa durée est très variable (de 1 à 8 ans), dépendant de l'état général et des résistances immunitaires du patient.

Au niveau biologique, on assiste à la mise en place des réponses immunitaires.

- Des anticorps anti-VIH sont détectés dans le sang du sujet deux semaines à quelques mois après la contamination.
  - La présence d'anticorps anti-VIH définit le caractère séropositif du sujet pour le VIH.
  - Ces anticorps sont spécifiques de certaines protéines virales.
  - Ils peuvent bloquer la pénétration du virus dans les cellules saines.
  - Ils sont inefficaces sur des cellules déjà infectées.
- Des lymphocytes T cytotoxiques apparaissent dans le sang du sujet contaminé. Ils sont dirigés contre les cellules infectées par le VIH.
- La phase asymptomatique oppose une apparente stabilité, à l'échelle de l'organisme, à d'importantes modifications à l'échelle cellulaire.
  - Les défenses immunitaires peuvent rester actives pendant plusieurs années.
  - Le virus continue à se multiplier.
  - La population de lymphocytes T4 diminue progressivement, au rythme moyen de 30 à 100 lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup> par an, conduisant au sida en 10 ans, mais avec

des différences selon les individus. On définit en effet les progressseurs rapides avec une entrée dans le stade sida en 2 ou 3 ans et les non progressseurs rapides à long terme avec une phase asymptomatique supérieure à 10 ans. Différents mécanismes sont associés à cette protection (2001 [10]) :

- le premier facteur est dû au virus lui-même, qui par sa grande variabilité génomique et ses nombreuses mutations, peut être faiblement cytopathogène ou même non infectieux, ne provoquant qu'une lente progression vers la maladie. De plus, certains virus ont pour cible cellulaire le macrophage. Ces virus peuvent provoquer certaines maladies lentivirales réversibles comme des phénomènes neurologiques ou cutanés sans entraîner d'immunodéficience puisqu'ils ne s'attaquent pas aux lymphocytes ;
- le second facteur de non-progression peut être lié à la cellule cible elle-même par une modification génomique d'un ou plusieurs co-récepteurs nécessaires à l'attachement du virus à la cellule cible. Le co-récepteur CCR5 appartenant à la famille des récepteurs de chimiokines participerait à ce mécanisme protecteur, notamment le génotype hétérozygote CCR5 Delta 32 (Capoulade-Metay, Ma *et al.* 2004 [133]; Philpott, Weiser *et al.* 2003 [294]);
- le troisième mécanisme de protection est dû aux réponses immunitaires de l'organisme. Il s'agit de la présence de lymphocytes CD8 cytotoxiques éliminant les cellules infectées, ou de la production d'anticorps neutralisants dirigés contre le R7V, un épitope associé à l'enveloppe du virus. Ils neutralisent tous les types de virus quelles que soient leur origine, leurs mutations, leurs cibles cellulaires et même leurs résistances aux produits antiviraux utilisés en thérapie. La présence de ces anticorps anti-R7V est détectée grâce à un test Elisa qui permet de distinguer la population des patients progressseurs dépourvus d'anticorps de celle des non-progressseurs qui produisent ces anticorps.

Sur le plan clinique, quel que soit le sexe, on retrouve dans la moitié des cas un syndrome nommé « *lymphadénopathie généralisée persistante* », avec des adénopathies en général symétriques, situées le plus fréquemment dans les régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales.

### III. Phase symptomatique mineure

Sur le plan biologique, on observe une augmentation de la charge virale jusqu'à 40.000 copies par millilitre de sang et une chute du taux de lymphocytes CD4.

Sur le plan clinique, l'infection se traduit généralement par la survenue de symptômes d'allure banale comme des maladies bénignes de la peau ou des muqueuses, ou des lésions plus spécifiques de l'infection à VIH, accompagnés de symptômes généraux.

#### 1. Affections cutané-muqueuses

Les principales affections cutané-muqueuses sont d'origine fongique ou virale. Leur apparition sans facteur favorisant connu doit inciter le médecin à rechercher une infection à VIH. Les affections cutané-muqueuses associées au VIH/sida sont : la dermite séborrhéique de la face, du cuir chevelu, plus rarement du torse, le prurigo d'évolution chronique ou

récidivante, les folliculites, le zona, les verrues, les condylomes, le molluscum contagiosum, les candidoses buccales ou génitales, la leucoplasie chevelue de la langue.

Une étude portant sur 2.018 femmes infectées par le VIH a montré que **les problèmes cutanés étaient plus fréquents chez les patientes séropositives que chez les hommes** (63% versus 44%). Les femmes contaminées étaient souvent porteuses d'au moins deux affections cutané-muqueuses. Chez les femmes, les folliculites, la dermite séborrhéique, le zona et l'onychomycose sont plus fréquemment retrouvés (Mirmirani, Hessol *et al.* 2001 [267]).

L'OMS a publié un bulletin sur les lésions buccales en tant qu'indicateurs d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et comme facteurs prédictifs de la progression de la maladie à VIH vers le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (OMS 2003 [82]). **Les manifestations buccales font partie des indicateurs les plus précoces et les plus importants d'infection à VIH.** Au niveau international sept lésions cardinales (candidose orale, leucoplasie orale chevelue, sarcome de Kaposi, érythème gingival linéaire, gingivite ulcéro-nécrosante, périodontite ulcéro-nécrosante et lymphome non hodgkinien) ont été identifiées, présentant une forte association avec les infections à VIH. Ces lésions se rencontrent dans les pays développés, comme dans les pays en développement. Elles peuvent constituer une indication forte d'infection à VIH et s'observent chez la majorité des personnes infectées par ce virus. Le traitement antirétroviral influe sur la prévalence des lésions liées au VIH. La présence de lésions buccales peut avoir un impact important sur la qualité de vie liée à l'état de santé. La santé bucco-dentaire est fortement associée à la santé physique et mentale et on relève une augmentation importante des besoins en matière de soins bucco-dentaires chez les personnes contaminées par le VIH, en particulier les enfants, et dans le cas des adultes lorsqu'il s'agit notamment de parodontolyses (Coogan, Greenspan *et al.* 2005 [142]).

## Dermite séborrhéique

### Définition

La dermatite séborrhéique est une dermatose chronique qui se traduit par une desquamation sur fond érythrosique parfois limitée au nez, front, cuir chevelu. Des localisations au niveau du thorax et des zones riches en glandes sébacées sont possibles.



Photo n°1 : Dermite séborrhéique du front

© 2001-2006, [DermAtlas](#) (2003 [24])

## *Pathogénie*

Le sébum ne semble jouer qu'un rôle accessoire, favorisant la prolifération d'une levure lipophile de la peau, le *Malassezia furfur*, dont le rôle est plus clairement suspecté dans le cas des patients contaminés par le VIH.

## *Différence selon le genre*

La dermatite séborrhéique affecte 40% des sujets séropositifs et jusqu'à 80% des malades au stade sida. Elle fait partie des signes précoces de l'infection à VIH. Les récurrences sont fréquentes.

Il semble **que la dermatite séborrhéique soit plus fréquemment retrouvée chez la femme que chez l'homme** (Mirmirani, Hessol *et al.* 2001 [267]).

## Candidose buccale

### *Définition*

La candidose buccale (2001 [16]) est une infection des muqueuses buccales par un champignon du genre *Candida*. Il est saprophyte, il existe chez l'homme sain dans les muqueuses de la cavité buccale, de l'intestin et du vagin. Les infections à *Candida* sont opportunistes, la levure devenant pathogène quand certains facteurs favorisants sont présents.



Photo n°2 : Candidose de la langue  
(DERMATO 2005 [66])

Les candidoses de la muqueuse de la cavité buccale se divisent en 4 types suivant leur localisation (Datry [63]) :

- *hyperplasiques* qui siègent au niveau postérieur de la muqueuse buccale mais peuvent aussi se trouver sur la muqueuse du palais. Les plaques blanches ne s'enlèvent pas au grattage ;
- *érythémateuses* dont la principale caractéristique est leur couleur qui peut varier du rose pâle au rouge vif. Les localisations habituelles sont au niveau du palais, sur le dos de la langue mais également sous forme de plaques au niveau de la muqueuse jugale (DERMATO 2005 [66]) ;
- *pseudomembraneuses* caractérisées par un dépôt blanc-jaunâtre, crémeux sur une muqueuse rouge ou normale. Quand on essaie de détacher ces plaques, on provoque un saignement. Ce type de candidoses peut se retrouver sur n'importe quelle muqueuse (du tube digestif, muqueuses génitales...) ;
- *perlèches candidosiques* caractérisées par des fissures en étoile irradiant de la commissure labiale. On y retrouve habituellement du *Candida albicans*.

## Pathogénie

*Candida albicans* (*C. albicans*) est une levure commensale, habituellement présente sur les muqueuses de l'homme. L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première phase dans la pathogénèse des candidoses muqueuses. Les protéases aspartiques secrétées jouent un rôle majeur dans cette première phase mais interviennent aussi dans les processus d'invasion tissulaire, ainsi qu'après, en altérant certains mécanismes de la phagocytose.

Au niveau de la muqueuse buccale, le contrôle local de l'infection fongique dépend essentiellement des lymphocytes CD4 ou cellules T-helper. Les lymphocytes de type Th1 dirigent l'immunité cellulaire qui permet d'éliminer les pathogènes intracellulaires (Pulendran 2004 [300]) en produisant localement les cytokines (l'interleukine-2, l'interféron gamma, la lymphotoxine ou le facteur de nécrose tumorale bêta) nécessaires pour stimuler l'activité fongicide des cellules phagocytaires.

Au cours de l'infection par le VIH, la diminution du nombre des lymphocytes, ainsi que l'évolution de la réponse immunitaire cellulaire de type Th1 vers une réponse de type Th2 prédominante (dirigeant l'immunité humorale permettant la destruction des organismes extracellulaires grâce aux anticorps sécrétés) favorisent le développement de candidoses muqueuses. Des mécanismes dépendant du champignon tels que la sécrétion accrue de protéases aspartiques entrent aussi en jeu dans le développement de la pathogénicité de *C. albicans* sur le terrain VIH.

Les connaissances récentes sur la physiopathologie des candidoses muqueuses au cours de l'infection par le VIH permettent de mieux comprendre la chute de l'incidence de cette pathologie depuis l'introduction des inhibiteurs de protéase du VIH dans les trithérapies antirétrovirales (Millon, Piarroux *et al.* 2002 [264]).

Les différentes études montrent toutes que le facteur favorisant l'apparition des candidoses buccales est un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules par mm<sup>3</sup> (Margiotta, Campisi *et al.* 1999 [253]) (Campisi, Pizzo *et al.* 2001 [132]).

## *Différence selon le genre*

Une étude italienne sur des patients infectés par le VIH recevant des soins dentaires a montré une prévalence de 47% de lésions de la muqueuse buccale. **Les femmes sont plus touchées que les hommes** (56,5% versus 45,5%).

L'emploi de marqueurs RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA) ou ADN polymorphe amplifié au hasard, a permis d'identifier les génotypes des différentes souches de *Candida albicans* chez les patients infectés par le VIH. Cinq biotypes ont été individualisés : les biotypes prédominants étaient les A1R (55,17%), A1S (24,14%), et A2R (13,79%), alors que les biotypes A11R et A13R étaient minoritaires (Pizzo, Giammanco *et al.* 2005 [296]).

## **Leucoplasie orale chevelue**

### *Définition*

La leucoplasie orale chevelue ou leucoplasie poilue est une hyperplasie épithéliale de la muqueuse buccale apparaissant sous la forme d'une tache blanche souvent ondulée ou poilue et causée par le virus d'Epstein-Barr (EBV), appelé aussi Herpesvirus hominis 4, chez les sujets infectés par le VIH.



Photo n°3 : *Leucoplasie chevelue de la langue*  
(© D. Lynch, Univ. of Texas, Houston) {, 2006 #3916}

La leucoplasie chevelue de la langue est une affection caractéristique chez les personnes infectées par le VIH. Elle annonce souvent le passage prochain au stade du sida.

## **Pathogénie**

Les infections au virus d'Epstein-Barr mettent en jeu des mécanismes physiopathologiques complexes. Lors de l'infection primaire, la réplication du virus dans les cellules épithéliales et dans les lymphocytes B entraîne une réponse immunitaire humorale et une réponse immunitaire cellulaire médiée par les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL ou lymphocytes CD8) anti-EBV. Le rôle primordial des lymphocytes CD8 serait de contrôler l'expansion des cellules B infectées de façon latente (Nasemann, Kimmig *et al.* 1986 [281]).

## **Différence selon le genre**

La leucoplasie orale chevelue (Eversole, Stone *et al.* 1988 [173]) est **plus fréquente chez les hommes infectés par le VIH que chez les femmes** (Shiboski, Hilton *et al.* 1996 [327]; Shiboski, Hilton *et al.* 1994 [326]).

### **2. Manifestations hématologiques**

Il s'agit de thrombopénie, anémie et leucopénie généralement asymptomatiques que l'on retrouve dans les deux sexes.

L'anémie est une complication fréquente de l'infection à VIH et son incidence est associée à la progression de la maladie, à la prescription de zidovudine, fluconazole, ganciclovir, à la race noire et au sexe féminin (Sullivan, Hanson *et al.* 1998 [347]).

Un cas de purpura thrombocytopénique thrombotique chez une femme enceinte atteinte du sida a été rapporté, évoquant la nécessité de penser à ce diagnostic devant un état de prééclampsie (Sherer, Sanmugarajah *et al.* 2005 [325]). Les signes révélateurs de ce diagnostic sont la thrombopénie, une anémie hémolytique microangiopathique, des symptômes neurologiques, de la fièvre et des anomalies rénales, mais ces signes sont rarement présents au même moment rendant le diagnostic plus difficile à établir (Ranzini, Chavez *et al.* 2002 [303]).

### **3. Problèmes gynécologiques**

Les problèmes gynécologiques sont fréquents chez les femmes séropositives pour le VIH, puisqu'elles sont infectées pour la majorité d'entre elles durant leur période d'activité génitale. Ils existent souvent déjà lors de la première consultation. Une étude a montré que 46,9% d'un groupe de 262 femmes infectées par le VIH avaient eu au moins un problème gynécologique ayant nécessité une prise en charge médicale (Minkoff, Eisenberger-Matityahu *et al.* 1999 [266]). Certains sont liés à l'immunodépression, alors que d'autres sont plus probablement associés au mode de vie.

**L'examen gynécologique doit faire partie du bilan initial** lors de la découverte de la séropositivité puis être régulièrement réalisé pendant la surveillance clinique des femmes vivant avec le VIH. Outre un examen abdominal et vulvo-périnéal à la recherche d'une masse

ou de lésions cutanéomuqueuses, il doit comprendre des examens de dépistage des lésions du col de l'utérus, très fréquentes chez les femmes séropositives pour le VIH. Ceux-ci se déroulent de la façon suivante :

- un frottis selon la technique de Papanicolaou sera réalisé en utilisant la technique courante de fixation du prélèvement sur lame, les techniques en couche mince n'ayant pas été validées dans cette population à forte prévalence de lésions cervicales ;
- la recherche de papillomavirus humain n'est pas recommandée en première intention de dépistage ;
- une colposcopie sera effectuée en cas de frottis antérieur anormal, d'infection connue à papillomavirus, après conisation, ou si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200 par mm<sup>3</sup>. Cet examen permet d'examiner toute la région cervicale et d'effectuer des biopsies pour confirmer les anomalies cytologiques.

**La surveillance gynécologique** des femmes séropositives pour le VIH se fera selon le rythme suivant :

- un frottis annuel en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant (taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200 par mm<sup>3</sup>) ;
- un frottis bi-annuel associé à la colposcopie systématique en cas de frottis antérieur anormal, d'infection connue à papillomavirus, après conisation, ou si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200 par mm<sup>3</sup> (Delfraissy 2002 [64]).

## Dysplasies et cancer du col utérin

### *Anomalies du frottis cervico-vaginal*

Le test de Papanicolaou, communément appelé le test Pap est une exploration cytologique permettant de déceler les cellules précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Il fait partie de l'examen gynécologique de routine. Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex Brush ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a actualisé son guide de recommandations pour la pratique clinique concernant la conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal (ANAES 2003 [55]).

L'interprétation d'un frottis du col de l'utérus se fait selon le système de Bethesda 2001 (2001 [52]; CIRC 2001 [61]) qui est le seul recommandé pour formuler le compte-rendu cytologique. Il apprécie la qualité du frottis, fait un classement par catégorie :

- frottis normal ;
- modification cellulaire bénigne ;
- anomalie des cellules épithéliales :
  - présence de cellules épithéliales de signification indéterminée (ASCUS « Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance ») ;
  - lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL « Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion ») regroupant les lésions autrefois dénommées lésions à

- Papillomavirus humain/condylome, dysplasie légère, néoplasies cervicales intraépithéliales classifiées CIN1 ;
- lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL « High Grade Squamous Intraepithelial Lesion ») regroupant les lésions autrefois dénommées dysplasies modérées (CIN2), dysplasies sévères (CIN3) et cancer in situ (CIS) ;
- présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision) ;
- carcinomes malpighiens.
- anomalies des cellules glandulaires :
  - anomalies non typiques des cellules glandulaires dont la signification est indéterminée (AGUS ou AGCUS « atypical glandular cells of undetermined significance ») ;
  - adénocarcinomes.

Ce système d'interprétation inclut un diagnostic descriptif si le frottis est anormal. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis (frottis conventionnel selon Papanicolaou ou frottis en milieu liquide). Pour ce dernier, le prélèvement, comme pour le frottis conventionnel, est fait avec un outil adapté. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. L'étalement n'est donc pas fait par le clinicien. Ce frottis en milieu liquide présente plusieurs avantages : meilleur taux de transfert de cellules entre la brosse et le système de collecte, dilution du sang éventuel et du mucus, fixation cellulaire instantanée par les propriétés-mêmes du liquide et surtout possibilité de faire une recherche de papillomavirus dans un second temps, sur le prélèvement conservé, par la technique d'amplification de séquence d'ADN par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou la technique de capture d'hybride (Blanc, Monnier-Barbarino *et al.* 2004 [58]).

30 à 60% des femmes porteuses d'une infection à VIH présentent des anomalies cytologiques au test de Pap, avec dans 15 à 40% des cas une dysplasie cervicale (Smith, Kitchen *et al.* 1993 [331]; Feingold, Vermund *et al.* 1990 [177]) ; ce risque est multiplié par 10-11 par rapport aux femmes séronégatives (Gilad, Walfisch *et al.* 2003 [192]).

## *Relation VIH et Papillomavirus humain*

### Données virologiques

L'infection par les papillomavirus (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde (Trottier and Franco 2005 [355]). Il s'agit le plus souvent d'une infection latente, transitoire, sans traduction clinique qui survient au début de la vie sexuelle puisqu'elle est détectée chez un tiers des femmes entre l'adolescence et le début de la vingtaine.

Les papillomavirus humains sont des virus à ADN double brin de 55 nm de diamètre. Plus de 120 types de HPV ont été identifiés, et environ 50 d'entre eux infectent les membranes épithéliales du tractus ano-génital.

Les HPV génitaux sont divisés en deux groupes, sur la base de leur potentiel cancérigène : **les HPV à "haut risque"** (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, et 68) sont associés aux états précancéreux (néoplasies intra-épithéliales) et ont une plus forte probabilité d'évoluer vers des lésions sévères et le cancer (Waggoner 2003 [361]). Parmi ceux-ci, les HPV 16 et 18 sont les plus cancérigènes et les plus fréquents. Le HPV 16 est le type prédominant

dans presque toutes les régions du monde, à l'exception de l'Asie du Sud Est, où le HPV 18 a la plus forte prévalence. A lui seul HPV 16 est responsable de plus de 50% des infections à papillomavirus humains ;

**les HPV à "bas risque"** (HPV 6, 11, 42, 43, et 44) sont associés aux condylomes génitaux et aux dysplasies légères. Les lésions dues à ces HPV ont une forte probabilité de régression, un petit potentiel évolutif et sont considérées comme étant peu ou pas cancérogènes.

Le potentiel oncogène a pu être associé à l'action de 2 protéines précoces appelées E6 et E7 (Fiedler, Campo-Fernandez *et al.* 2005 [180]). Il a été montré récemment que ces protéines pouvaient altérer l'activité anti-oncogène de certaines protéines cellulaires telle que la P53, protéine clé de la régulation de la division cellulaire et du maintien de l'intégrité du patrimoine génétique de la cellule (Snijders, Steenbergen *et al.* 2006 [332]; Heideman, Steenbergen *et al.* 2005 [210]).

Les papillomavirus humains infectent les cellules épithéliales de la peau ou des muqueuses, et sont transmis par la dissémination de ces cellules lors de la desquamation. L'infection intéresse tout le tractus ano-génital. Elle peut dans certains cas avoir une traduction clinique allant du condylome génital externe au cancer du col de l'utérus, de la vulve ou du canal anal (Heard and Patey 2005 [207]).

Si le diagnostic de l'infection présente peu d'intérêt compte-tenu de sa forte prévalence, celui des lésions intra-épithéliales dont elle est responsable permet de les surveiller et éventuellement de les traiter. Alors que la plupart de ces lésions régressent spontanément, certaines peuvent évoluer vers le cancer. Le pic de prévalence des infections à HPV et des lésions de bas grade se situe chez la femme jeune, les lésions de haut-grade sont observées chez des femmes plus âgées de cinq à dix ans et l'incidence des cancers invasifs augmente une décennie plus tard.

## Epidémiologie

Les femmes infectées par le VIH ont, par rapport aux femmes non contaminées, une prévalence et une **incidence** plus grandes d'être infectées par le papillomavirus humain (Branca, Garbuglia *et al.* 2003 [125]) :

- Elles présentent une fréquence 2 à 3 fois plus élevée d'infections à papillomavirus humain mais également une durée plus prolongée de l'infection, deux facteurs qui semblent corrélés au degré du déficit immunitaire (Dal Maso, Serraino *et al.* 2001 [152]; Ahdieh, Munoz *et al.* 2000 [107]; Heard, Tassie *et al.* 2000 [209]).
- La prévalence et la persistance de l'infection à HPV augmentent avec la diminution du taux de lymphocytes CD4 et l'augmentation de l'ARN du VIH au niveau plasmatique (Moscicki, Ellenberg *et al.* 2004 [273]) (Palefsky, Minkoff *et al.* 1999 [289]).
- Deux études ont montré que les sous-types oncogéniques de HPV étaient plus fréquents lorsque les taux de lymphocytes CD4 étaient les plus bas et/ou lorsque la charge virale était plus élevée (Luque, Demeter *et al.* 1999 [243]) (Minkoff, Feldman *et al.* 1998 [265]). Une plus grande charge virale de HPV est également associée avec un taux plus bas de lymphocytes CD4 (Heard, Tassie *et al.* 2000 [209]).
- Une étude réalisée au Brésil sur 208 femmes séropositives pour le VIH a montré que 98% étaient positives pour le HPV par la technique d'amplification des séquences cibles de l'ADN du virus par la réaction en chaîne de la polymérase (Levi, Kleter *et al.* 2002 [237]).

L'étude prospective, multisite, « Human Immunodeficiency Virus Epidemiology Research Study » (HERS) conduite pour évaluer l'impact biologique, psychologique et social de l'infection à VIH sur 871 femmes américaines entre 1993 et 1995 comparées à 439 femmes non infectées, âgées de 16 à 55 ans, (Smith, Warren *et al.* 1997 [330]) a montré que les femmes infectées par le VIH avaient une charge virale de HPV plus importante que les non infectées et une plus grande diversité dans les sous-types (Jamieson, Duerr *et al.* 2002 [221]), avec notamment une plus grande prévalence de sous-types oncogéniques (sous-types 16, 18, 45, 56 et 58) (Minkoff, Feldman *et al.* 1998 [265]). Le type de HPV est le même chez les patientes infectées ou non par le VIH (chez des patientes ayant les mêmes critères de risque d'infection à VIH) mais il existe un taux plus important de persistance de ces infections chez les patientes VIH-positives, surtout dans le cas d'un sous-type viral oncogène (Pautier, Morice *et al.* 2003 [291]).

Une étude canadienne réalisée en 2002 a permis d'identifier les facteurs de risque d'infection au HPV chez les femmes infectées par le VIH (Akorn 2003 [54]) :

- un nombre de lymphocytes CD4 de moins de 200 par mm<sup>3</sup> (Lillo, Ferrari *et al.* 2001 [240]; Spinillo, Debiaggi *et al.* 2001 [342]), (Hankins, Coutlee *et al.* 1999 [202]) (Critchlow, Hawes *et al.* 1998 [146]). Toutefois, d'autres études sont contradictoires ne montrant pas d'association entre l'incidence des lésions intra-épithéliales et le nombre de lymphocytes CD4 (Ellerbrock, Chiasson *et al.* 2000 [171]) ;
- le stade plus avancé de l'infection à VIH (Spinillo, Debiaggi *et al.* 2001 [342]) ;
- la charge virale de VIH plus élevée (Spinillo, Debiaggi *et al.* 2001 [342]) ;
- la race autre que blanche (Hankins, Coutlee *et al.* 1999 [202]) ;
- le nombre élevé de partenaires sexuels depuis la dernière consultation (Critchlow, Hawes *et al.* 1998 [146]) ;
- la pratique de rapport sexuel anal réceptif non-protégé (Critchlow, Hawes *et al.* 1998 [146]) ;
- l'utilisation inconstante du condom (Hankins, Coutlee *et al.* 1999 [202]), l'utilisation régulière du condom étant associée à un risque diminué de 70 % (odds ratio de 0,29) (Spinillo, Debiaggi *et al.* 2001 [342]) ;
- l'utilisation de contraceptifs oraux (Rezza, Giuliani *et al.* 1997 [304]) ;
- l'âge de moins de 30 ans (Hankins, Coutlee *et al.* 1999 [202]) (Moscicki 2005 [272]).

Chez les femmes sous HAART, les **infections aux HPV 16 et 18** sont plus rares, avec un rapport de cotes de 0,3 (Lillo, Ferrari *et al.* 2001 [240]).

## Deux vaccins potentiels contre le HPV

**Un vaccin est maintenant commercialisé pour prévenir le cancer de l'utérus.** Un deuxième devrait être mis sur le marché dans le courant de l'année 2007 (Mao, Koutsky *et al.* 2006 [252]; 2005 [104]) (Lowndes 2006 [242]) .

- **Le Gardasil®** est un vaccin fabriqué par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD. Il est disponible dans les pharmacies françaises, depuis le 23 novembre 2006, moyennant 145,94 euros puisqu'il n'est pas pris en charge par le système de sécurité sociale (échos.fr 2006 [70]; santé 2006 [92]). Son inscription au remboursement du vaccin est actuellement l'objet de discussion. Il s'agit du second vaccin après celui contre l'hépatite B qui permet

de prévenir un cancer humain. C'est incontestablement une avancée majeure en terme de santé publique.



Photo n°4 :(M6.fr 2006 [79])

Les résultats des différents essais cliniques ont démontré l'efficacité de Gardasil chez les femmes de 16 à 26 ans et son immunogénicité chez les enfants et adolescentes de 9 à 15 ans. Le président de la Société française de gynécologie a appelé à une mobilisation des gynécologues, pédiatres et médecins généralistes en vue d'une vaccination des pré-adolescentes et adolescentes. « Il faut les immuniser le plus tôt possible avant le début de leur vie sexuelle, soit avant le risque d'exposition au Papillomavirus humain. C'est par ailleurs une nouvelle opportunité de prévention dont pourront bénéficier les jeunes femmes », explique le professeur Patrice Lopes.

Il s'agit d'un vaccin quadrivalent contre les papillomavirus de type 6, 11, 16, 18 qui s'administre par voie intramusculaire, selon un schéma en trois doses avec deux nouvelles injections à quinze jours. Associé au frottis, il devrait permettre de lutter activement contre le cancer de l'utérus, mais également contre les dysplasies de haut grade du col et de la vulve et contre les condylomes acuminés.

Lors de l'étude en phase III, nommée FUTURE II, ce vaccin a empêché 100 % des « pré-cancers » du col et des cancers cervicaux non invasifs (CIN ou Cervical Intraepithelial Neoplasia) associés avec les papillomavirus humains de types 16 et 18. Plus de 12.000 femmes de 13 pays ont participé à cet essai et ont été suivies pendant une moyenne de deux années. Les données ont été présentées à la Société des maladies infectieuses aux USA (Infectious Diseases Society of America). L'analyse primaire de cet essai a évalué l'incidence de CIN chez des femmes ayant reçu trois doses de Gardasil (trois injections ont été pratiquées à J0, 2 et 6 mois). La moitié des femmes (6.082) a reçu les trois doses de Gardasil, tandis que l'autre moitié (6.075) n'a reçu qu'un placebo. Au bout de 17 mois, dans le premier groupe, aucune femme ne fut atteinte par les deux virus et aucune n'a présenté de cancer ou de lésions pré-cancéreuses. Dans le groupe témoin, 21 femmes présentèrent des lésions attribuables aux HPV.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) rappelle par ailleurs « que le vaccin ne remet absolument pas en cause la nécessité d'un dépistage systématique. En effet, le vaccin ne prévient que certains virus, causes de cancer. En revanche, le dépistage permet de diagnostiquer et de soigner au plus tôt l'ensemble des lésions avant qu'elles n'entraînent un cancer. Il est également rappelé que le vaccin ne dispense pas de l'usage du préservatif pour se prémunir d'autres virus à transmission sexuelle » (AFSSAPS 2006 [53])

- **Le second vaccin est le Cervarix** ® (2005 [103]), développé par le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK). Il ne couvre que les papillomavirus humains de types 16 et 18.

L'essai de GSK a commencé en 2004 (Harper, Franco *et al.* 2004 [206]) avec un recrutement de 30.000 femmes environ et s'est poursuivi en 2006.

Cervarix® assure une protection à 100 % contre les deux sérotypes principaux du cancer du col (résultats d'une étude de phase IIb menée chez 958 femmes aux Etats-Unis, au Canada et au Brésil). Il devrait être mis sur le marché européen en 2007 (Pharmaceutiques 2005 [89]).

## Dysplasie du col utérin

### Rappel anatomique

Le col utérin est constitué de deux parties : l'exocol, recouvert par un épithélium malpighien non kératinisé ayant la même origine embryologique que le vagin, et l'endocol tapissé d'un épithélium glandulaire cylindrique ayant pour origine les canaux de Müller.

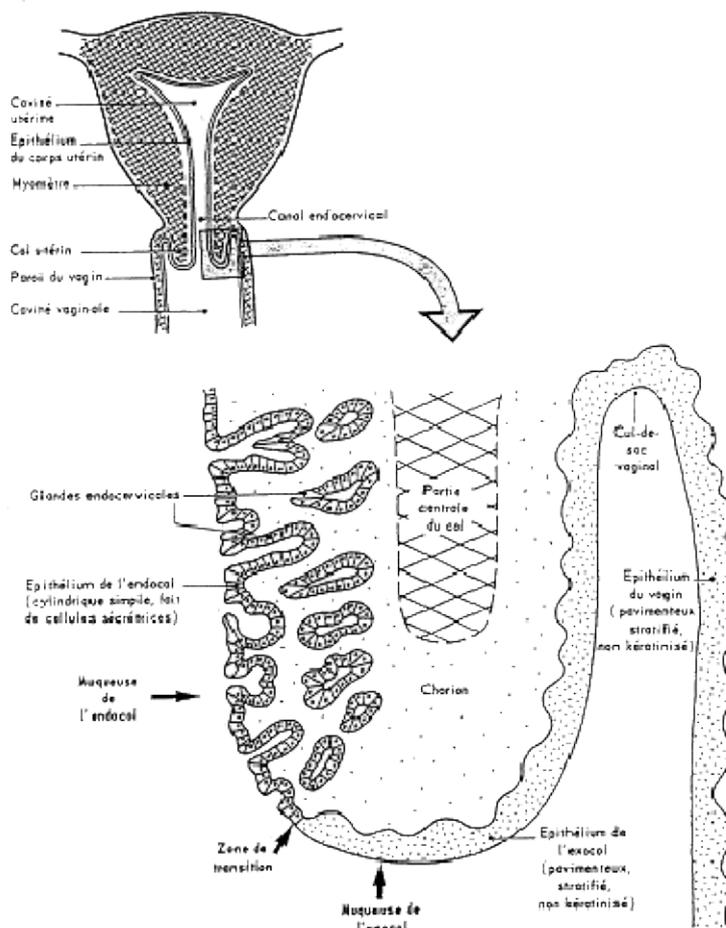


Fig n°3 : Structure du col de l'utérus {, 2006 #3928}

La zone de jonction ou de transition constitue la frontière entre ces deux épithéliums et se situe classiquement au niveau de l'orifice externe du col utérin. En fait la position réelle varie au cours de la vie génitale, sous l'influence des oestrogènes :

- elle est située sur l'exocol (ectopie) à chaque fois qu'il y a une sécrétion importante d'oestrogènes (naissance, puberté, grossesse), ou un apport exogène (contraception).

L'ectopie est un phénomène fréquent, observé chez plus de 25 % des femmes en période d'activité génitale ;

- inversement la ménopause s'accompagne de la rentrée de la zone de jonction dans l'endocol.

Lorsque l'ectopie est constituée, l'épithélium cylindrique endocervical se trouve directement au contact du milieu vaginal, subissant ainsi un pH différent et des agressions mécaniques. La « réparation » se fait de façon centripète, à partir de la zone de jonction, par une intense prolifération et différenciation des cellules basales jonctionnelles qui sont à l'origine du processus de métaplasie malpighienne (2005 [39]).

## Données épidémiologiques

Les dysplasies du col de l'utérus ou lésions malpighiennes intraépithéliales ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) constituent la pathologie organique la plus fréquente du col utérin.

Chez les femmes infectées par le VIH :

- ***L'incidence des anomalies cytologiques diagnostiquées lors du frottis cervic-ovaginal est augmentée*** comparée aux non contaminées et est associée à un taux plus bas de lymphocytes CD4 et à la présence de papillomavirus (Taylor, Wolff *et al.* 2004 [350]).
- Une augmentation du taux de papillomavirus au niveau cervical, observée chez les femmes à un stade avancé de l'infection à VIH/sida est également associée avec une augmentation de la fréquence, de la sévérité et de l'incidence des dysplasies cervicales (Weissenborn, Funke *et al.* 2003 [364]; Cohn, Gagnon *et al.* 2001 [140]).
- Des études ont montré une augmentation de l'incidence des papillomavirus de type oncogénique et de l'incidence des biopsies diagnostiquant des dysplasies cervicales chez les femmes séropositives pour le VIH comparées à des femmes témoins (Ellerbrock, Chiasson *et al.* 2000 [171]).
- La dysplasie est associée à une extension cervicale plus rapide et à une localisation au niveau d'autres sites tels que le vagin, la vulve et la région périnéale, comparées aux femmes non contaminées (Durante, Williams *et al.* 2003 [167]; Hillemanns, Ellerbrock *et al.* 1996 [214]).

## Diagnostic

Au cours d'une infection par un ou plusieurs types oncogènes de papillomavirus humains, il peut y avoir intégration du génome viral au génome de la cellule hôte, entraînant ainsi la formation de cellules cervicales néoplasiques (CIN ou cervical intraepithelial neoplasia) dont la prolifération est à l'origine des différents grades de CIN susceptibles d'évoluer par la suite vers un cancer invasif du col.

La présence d'une CIN ou lésions intraépithéliales épidermoïdes (LIE), ne se manifeste pas par des symptômes spécifiques ou des signes cliniques particuliers.

Un test simple de détection précoce des lésions cervicales précancéreuses :

L'inspection du col utérin à l'oeil nu, après application d'acide acétique à 5% (IVA) et/ou de soluté de Lugol (IVL), constitue un test simple de dépistage. L'IVL correspond au test de Schiller à l'iode utilisé dans les années 1930 et 1940 pour détecter les néoplasies cervicales. Par la suite, ce test a été abandonné au profit des tests cytologiques lorsque ceux-ci ont fait leur apparition.

- Il est possible de suspecter la présence d'une lésion précancéreuse intra-épithéliale quand, après l'application d'acide acétique à 3-5%, on repère à l'oeil nu dans la zone de remaniement des zones acidophiles parfaitement délimitées, proches ou accolées à la jonction pavimento-cylindrique.



Photo n°5 : *Dysplasie cervicale sous colposcopie après application d'acide acétique* (2004 [29])

- De la même façon, on soupçonnera la présence d'une CIN, si après l'application du soluté de Lugol, on observe à l'oeil nu dans la zone de remaniement, des régions bien délimitées iodo-négatives, jaune safran ou moutarde (2000 [6]).

Cependant, ***seul l'examen histopathologique des échantillons de tissu cervical permet d'établir un diagnostic définitif de CIN*** (Sarian, Derchain *et al.* 2005 [313]; El-Shalakany, Hassan *et al.* 2004 [172]; Rodriguez, Morera *et al.* 2004 [306]).

- Les dysplasies se développent sur la zone de transformation du col utérin qui est située entre la jonction cylindro-malpighienne originelle et la nouvelle jonction cylindro-malpighienne et sont caractérisées par une désorganisation architecturale et une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées. Les cellules indifférenciées sont reconnaissables par un noyau volumineux et une intensité accrue de la coloration nucléaire.
- On détermine le grade de la CIN d'après la proportion de l'épaisseur de l'épithélium comportant des cellules indifférenciées, selon la classification de Richart de 1968 modifiée en 1990 (Richart 1990 [305]) :
  - l'extension au tiers inférieur de l'épithélium correspond à une CIN 1 (dysplasie légère ou CIN de bas grade) ;
  - l'extension au deux tiers de l'épithélium correspond à une CIN 2 (dysplasie modérée ou CIN de haut grade) ;
  - l'extension à toute la hauteur de l'épithélium à une CIN 3 (dysplasie sévère, carcinome in situ, CIN de haut grade).

Les lésions de haut grade sont considérées comme les véritables précurseurs du cancer invasif.

- On estime que 1 % des CIN 1 et 10 à 15 % des CIN 2 vont progresser vers un cancer invasif en l'absence de traitement. La durée de la progression est très variable. Pour les CIN de haut grade (CIN 2-3) la durée d'évolution vers l'invasion peut aller de 2 à 20 ans (2003 [21]).
- Il existe une corrélation entre la terminologie CIN et la classification de Bethesda (2001 [52]).

## Traitement

Les CIN sont traitées par cryothérapie, électroréssection à l'anse diathermique (ERAD), exérèse au laser ou conisation à froid.

Lorsque l'on diagnostique une CIN 1, il est possible de conseiller à la patiente, soit un traitement immédiat (par exemple, dans des contextes où le suivi des femmes ne peut être assuré), soit un traitement ultérieur si la visite de contrôle, six à neuf mois plus tard, révèle une persistance ou une évolution de la maladie (2000 [6]).

Les taux de résection « non in sano » des CIN sont plus élevés chez ces patientes séropositives pour le VIH de même que les récurrences après traitement conservateur. C'est pourquoi certains auteurs suggèrent d'associer au traitement chirurgical de la dysplasie une chimiothérapie par 5 Fluorouracil (5FU).

L'impact du traitement antirétroviral hautement actif (HAART) sur l'évolution des lésions précancéreuses du col utérin reste controversé. Les études réalisées sur ce sujet montrent des résultats contradictoires (Lillo, Ferrari *et al.* 2001 [240]) :

- dans certaines études, il entraînerait une régression des lésions malpighiennes intraépithéliales chez les femmes infectées par le VIH, liée à l'augmentation du taux de lymphocytes CD4, sans toutefois les faire disparaître (Ahdieh-Grant, Li *et al.* 2004 [108]). Une étude française a mis en évidence un taux de régression deux fois plus important des lésions précancéreuses chez les patientes traitées par HAART, particulièrement chez celles présentant une remontée plus importante du taux de lymphocytes CD4 (Heard, Tassie *et al.* 2002 [208]).
- d'autres études ne permettent pas d'observer de modification de l'incidence du cancer invasif du col utérin depuis l'introduction des traitements antirétroviraux actifs.

## Cancer du col de l'utérus

### Données épidémiologiques

- **C'est le cancer le plus fréquent chez les femmes séropositives** et depuis 1993, le carcinome cervical infiltrant fait partie des critères d'entrée dans la maladie sida (CDC 1992 [60]) :
- Dès les années 1990, des études ont montré que les lésions précancéreuses et le cancer invasif du col utérin étaient plus fréquents et d'évolution plus rapide chez les femmes

infectées par le VIH (Maiman, Fruchter *et al.* 1993 [247]) (Maiman, Fruchter *et al.* 1990 [248]). Cette augmentation de fréquence chez les patientes infectées par le VIH est cependant moins importante que pour le sarcome de Kaposi ou les lymphomes non hodgkiniens.

- Il semble que l'incidence du cancer invasif du col utérin soit 5 à 15 fois plus élevée chez les femmes infectées par le VIH que dans la population générale (Frisch, Biggar *et al.* 2001 [185]) (Serraino, Dal Maso *et al.* 2002 [320]; Dal Maso, Serraino *et al.* 2001 [151]; Gallagher, Wang *et al.* 2001 [188]; Frisch, Biggar *et al.* 2000 [186]; Franceschi, Dal Maso *et al.* 1998 [181]). Une étude prospective réalisée dans 15 pays européens entre 1993 et 1999 chez des femmes âgées de 20 à 49 ans a permis de montrer que le cancer invasif du col de l'utérus est l'événement classant sida dans 2,5 % des cas (Serraino, Dal Maso *et al.* 2002 [320]).
- Les papillomavirus humains de type oncogénique jouent un rôle majeur dans le développement du cancer du col utérin chez les femmes séropositives pour le VIH (Dal Maso, Serraino *et al.* 2001 [152]) (Serraino, Carrieri *et al.* 1999 [319]; Serraino, Napoli *et al.* 1996 [322]). Le papillomavirus de type 16 paraît être impliqué dans 70 à 90% des cancers du col de l'utérus.

## Clinique

Dans les stades très précoces de l'invasion, le cancer du col peut ne manifester aucun symptôme ou signe clinique évident. On parle alors de cancer invasif infraclinique.

Les femmes atteintes d'un cancer invasif du col à un stade modérément avancé ou avancé, se plaignent généralement d'un ou plusieurs des symptômes suivants : saignement intermenstruel, saignement post-coïtal, pertes vaginales abondantes séropurulentes, cystite récurrente, douleurs dorsales et pelviennes, oedème des membres inférieurs, obstruction urétérale, occlusion intestinale, dyspnée due à une forte anémie et à une cachexie (2003 [20]).

La dissémination des métastases à distance intervient de façon tardive au cours de la maladie. Ces métastases touchent généralement les ganglions para-aortiques, les poumons, le foie, les os, ainsi que d'autres organes (2005 [32]) (Baldauf 2003 [57]).

## Diagnostic

**Le cancer du col utérin pose un problème diagnostique** dans cette population de femmes VIH-positives car la symptomatologie peut être confondue avec les symptômes de l'infection à VIH (Maiman 1998 [246]). De plus, des infections pelviennes ou génitales associées, particulièrement fréquentes dans le contexte d'une infection à VIH, peuvent parasiter le tableau.

Le diagnostic de cancer du col est fait, soit lors d'un examen gynécologique systématique, soit en raison d'un symptôme anormal tel que des pertes pouvant être rosées ou brunâtres, des saignements de très faible abondance survenant entre les règles ou après la ménopause, ou pouvant être provoqués par des rapports sexuels ou par la toilette. Ces symptômes doivent conduire à consulter rapidement un médecin :

- soit l'examen gynécologique montre une tumeur, une ulcération ou une modification de la muqueuse du col utérin, au niveau de laquelle sera pratiquée une biopsie pour examen microscopique ;
- soit seul le frottis cervico-vaginal est anormal, montrant des cellules tumorales. De telles constatations conduiront à d'autres explorations, afin de préciser la lésion et son extension.

Des études transversales multinationales pour évaluer l'utilisation de l'acide acétique et du lugol comme tests de dépistage du cancer du col de l'utérus sont en cours dans plusieurs pays d'Afrique et d'Inde (2005 [34]).



Photo n°6 : *Cancer ulcérant du col utérin de stade Ib après application d'acide acétique (2004 [29])*

Actuellement, l'IRM constitue l'examen de choix pour apprécier le volume de la tumeur et son extension au-delà du col ainsi qu'aux ganglions. Une échographie pelvienne, un scanner pelvien ou une urographie intraveineuse peuvent également être indiqués pour déterminer l'extension de la tumeur par rapport à l'utérus (corps, trompes), mais aussi par rapport au reste du petit bassin (vagin, vessie, rectum, reins).

Ce bilan paraclinique permet de déterminer le stade clinique d'extension du cancer qui définira les stratégies de traitement.

Le stade de la lésion est établi en fonction de la classification de la Fédération internationale de gynécologie-obstétrique (FIGO) et correspond pour :

- le stade I, aux lésions limitées au corps utérin ;
- le stade II, à l'atteinte du col et du corps ;
- le stade III, à l'envahissement du petit bassin ;
- le stade IV, à l'atteinte de la vessie ou du rectum ou à l'existence de métastases à distance {, 2006 #2785;, 2005 #2703}.

D'un point de vue histologique, environ 90 à 95% des cancers invasifs du col dans les pays en développement sont des *cancers épidermoïdes* et seulement 2 à 8% correspondent à des adénocarcinomes (ONCOLOR 2003 [84]).

En ce qui concerne le pronostic des cancers cervicaux :

- pour le cancer micro-invasif IA1, avec une profondeur d'invasion inférieure à 3 mm, le risque d'envahissement ganglionnaire est pratiquement nul ;

- pour le carcinome micro-invasif IA2, avec une extension comprise entre 3 et 5 mm de profondeur, le risque d'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 1 à 8 % ;
- pour les cancers de stades IB (tumeur visible) et IIB (atteinte du paramètre mais pas de la paroi pelvienne), il semblerait que l'infection par des HPV de type 18 ou 45 associée au tabagisme soit corrélée à une diminution de la survie (Wright, Li *et al.* 2005 [369]).

## Traitement

Les procédures opératoires reposent sur la conisation, l'hystérectomie totale, la colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne. Le type d'hystérectomie sera défini selon la classification de Piver (types I à V) (ONCOLOR 2003 [85]) (Piver, Rutledge *et al.* 1974 [295]).

- Pour les patientes présentant une tumeur de stade très précoce (IA1 ou IA2) (Mota 2003 [277]; Winter 1998 [368]) et ayant encore un désir de grossesse, on proposera un curage percoelioscopique suivi d'une trachélectomie (Schneider, Krause *et al.* 1996 [315]) s'il n'y a pas d'envahissement des ganglions lymphatiques (ONCOLOR 2003 [84]).
- Les formes invasives ont un pronostic plus sombre chez les femmes séropositives pour le VIH que chez les femmes séronégatives, du fait de l'agressivité particulière des carcinomes du col utérin chez les patientes infectées. Le traitement standard comporte en fonction du stade, une chirurgie et une radiothérapie, cette dernière étant associée ou non à une chimiothérapie par cisplatine et 5 Fluoro-uracile (Durdevic 2004 [168]).

Ce traitement est modulé en fonction du taux de lymphocytes CD4 et de la gravité du sida. Le traitement antiviral pourra être renforcé, de même que la prophylaxie infectieuse (Pautier, Morice *et al.* 2003 [291]).

## Troubles menstruels

Les règles ou menstruations proviennent du renouvellement superficiel et périodique de la muqueuse utérine. Cette modification de la muqueuse utérine est la conséquence d'un changement hormonal en fin de cycle marqué par une baisse des sécrétions d'oestrogène et de progestérone. Les règles ont lieu 14 jours après l'ovulation. Le volume des règles et leur durée varient beaucoup selon les femmes : en moyenne, entre 20 et 60 ml/jour, durant 2 à 6 jours, pour des cycles de 21 à 35 jours. L'aménorrhée est l'absence de cycle menstruel chez la fille après l'âge de 16 ans avec ou sans développement pubertaire (aménorrhée primaire), ou son interruption chez une femme préalablement réglée (aménorrhée secondaire).

L'influence du VIH sur la durée des cycles menstruels a donc été évaluée grâce à une étude réalisée sur une période de six mois chez 802 femmes séropositives et chez 273 femmes séronégatives âgées de 20 à 45 ans constituant les *deux cohortes* suivantes :

- **HERS** (« *HIV Epidemiological Research Study* ») qui est une étude de recherche épidémiologique sur le VIH (Smith 1998 [329]) ;
- **WIHS** (« *The Women's Interagency HIV Study* »), étude féminine interagence sur le VIH (Barkan, Melnick *et al.* 1998 [114]).

Ces études montrent que la séropositivité peut augmenter légèrement la probabilité d'avoir des cycles menstruels très courts ou très longs, mais qu'il y a globalement peu d'effets sur le cycle menstruel (Harlow, Schuman *et al.* 2000 [205])

Une autre étude, portant sur des femmes de 20 à 42 ans participant aux essais cliniques conduits dans le cadre du programme américain «Adult AIDS Clinical Trials Group» (Diseases [68]) pour évaluer les nouveaux traitements antirétroviraux, a montré une augmentation de la fréquence de l'aménorrhée et/ou des irrégularités de cycle menstruel chez les femmes ayant les taux de lymphocytes CD4 les plus bas (Clark, Mulligan *et al.* 2001 [138]).

D'autres études montrent que, ni la durée des cycles ni l'abondance des règles ne sont modifiées en dehors de certaines situations (syndrome cachectique lié au VIH, toxicomanie) (Ellerbrock, Wright *et al.* 1996 [71]).

En conclusion, les femmes infectées par le VIH peuvent éprouver des changements dans leurs règles, allant d'une irrégularité du cycle menstruel à un écoulement menstruel plus abondant ou moins important, voire l'arrêt complet des règles.

Ces changements peuvent être liés directement à leur infection par le VIH, mais de nombreux facteurs comme le stress de longue durée, une perte de poids importante, l'utilisation de longue date de drogues par voie intraveineuse, une grossesse, la présence d'autres maladies chroniques ou la prise régulière de certains médicaments (méthadone ou à visée psychothérapeutique qui peuvent avoir des effets neuro-endocriniens) peuvent aussi donner lieu à des changements dans le cycle menstruel (Harlow, Cohen *et al.* 2003 [204]; Harlow, Schuman *et al.* 2000 [205]).

Il semble que la plupart des femmes séropositives aient des menstruations environ tous les 25-35 jours, suggérant une ovulation mensuelle et une intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

## **Leucorrhées**

### **Généralités**

Il s'agit de pertes non sanglantes, éventuellement malodorantes, provenant de l'appareil génital (endocol, col, vagin, vestibule vulvaire) et accompagnées de signes fonctionnels tels qu'un prurit vulvaire, des brûlures vaginales, des algies pelviennes, une dyspareunie, voire des signes urinaires (pollakiurie, brûlures en fin de miction).

Devant une patiente présentant de tels symptômes, l'interrogatoire recherchera la notion d'antécédents d'infections sexuellement transmissibles, de douches vaginales, de prise récente d'antibiotique ou de contraception hormonale.

## Diagnostic étiologique

### Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne **est la cause la plus fréquente de leucorrhées** chez la femme en âge de concevoir. Elle résulte du déséquilibre de la flore vaginale banale comprenant des bactéries appartenant majoritairement à un groupe appelé lactobacilles constitués à 95% par le bacille de Doderleïn, responsable de la fermentation lactique du glycogène qui régite l'acidité du vagin, au profit d'une flore mixte comprenant des bactéries anaérobies, Gardnerella vaginalis et Mycoplasma hominis (Sewankambo, Gray *et al.* 1997 [323]).

Les symptômes classiques de la vaginose sont :

- pH vaginal supérieur à 4,5 ;
  - existence de leucorrhées homogènes et adhérentes à la paroi vaginale ;
  - odeur caractéristique (poisson pourri) de ces leucorrhées, soit spontanément, soit après addition d'une goutte de potasse à 10 % (test à la potasse ou « sniff-test ») ;
  - présence de « clue-cells » à l'examen direct des sécrétions vaginales entre lame et lamelle.
- Le diagnostic de vaginose bactérienne repose sur la constatation d'au moins 3 des 4 critères ci-dessus.

En réalité, le diagnostic de vaginose bactérienne peut être porté avec un risque d'erreur minime sur la constatation d'un vagin malodorant (avec ou sans sniff-test) et la mesure d'un pH vaginal supérieur à 4,5. Cependant, une étude a permis de montrer que les deux symptômes classiques de la vaginose bactérienne, soit l'écoulement (leucorrhées grisâtres, fines, homogènes) et l'odeur (odeur forte, désagréable et caractéristique) sont rapportés par une minorité de femmes ayant une vaginose bactérienne et ne sont à peine plus prévalents que chez les femmes sans vaginose bactérienne. En fait la majorité des femmes ayant une vaginose bactérienne sont tout à fait asymptomatiques (Klebanoff, Schwebke *et al.* 2004 [230]).

Chez les femmes infectées par le VIH :

- la prévalence de la vaginose bactérienne est de 18 à 42% ;
- sa prévalence et sa persistance sont plus importantes chez les femmes infectées par le VIH que chez les femmes contrôles VIH négatives. La prévalence, la persistance et la sévérité de cette vaginose augmentent avec la baisse du taux de lymphocytes CD4 (Cu-Uvin, Hogan *et al.* 1999 [148]) (Jamieson, Duerr *et al.* 2001 [222]; Greenblatt, Bacchetti *et al.* 1999 [196]) ;
- l'utilisation d'antirétroviraux est associée à une plus faible prévalence de vaginose bactérienne (Warren, Klein *et al.* 2001 [362]).

Certaines études suggèrent que les agents pathogènes associés à la vaginose bactérienne ou la perte de lactobacillus pourraient contribuer à faciliter la transmission du VIH (Martin, Richardson *et al.* 1999 [254]) (Olinger, Hashemi *et al.* 1999 [285]) (Warren, Klein *et al.* 2001 [362]). De plus, la vaginose bactérienne serait associée à l'augmentation de l'expression du VIH dans le tractus génital (Cu-Uvin, Hogan *et al.* 2001 [147]) et à une plus grande fréquence de complications gynéco-obstétricales telles que les inflammations pelviennes, les accouchements prématurés et les infections du post-partum (Royce, Thorp *et al.* 1999 [309]).

Landon Myer de l'Université de Cape Town (Afrique du Sud) et ses collègues ont mené une étude sur 86 femmes devenues séropositives pour le VIH. Ce groupe a été comparé à 324 femmes séronégatives. Les chercheurs ont estimé que 74% des femmes séropositives (soit 59 femmes), contre 62% des séronégatives (189 femmes), étaient porteuses d'une vaginose selon les critères d'analyse bactériologique, dits critères de Nugent (Nugent, Krohn *et al.* 1991 [284]). Après normalisation des chiffres selon les critères démographiques, ils ont évalué que le risque d'infection par le VIH était deux fois plus élevé chez les femmes atteintes de vaginose. De plus, ils n'ont décelé aucun effet protecteur du métronidazole, molécule utilisée dans le traitement des vaginoses, contre l'infection au VIH. Le lien entre l'infection vaginale et le VIH, a été étudié par certains travaux, effectués *in vitro*, qui ont suggéré que la surproduction d'interleukine-10 durant les vaginoses pourrait favoriser l'entrée du virus dans ses cellules-cibles. De plus, d'autres molécules surexprimées chez ces femmes, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) et l'interleukine 1-beta, pourraient augmenter la réplication du virus au sein de la cellule, accélérant ainsi une infection initiale. Cette équipe de chercheurs a conclu que d'après la forte prévalence de vaginoses dans leur étude, presque un tiers des nouveaux cas de séroconversion au VIH aurait pu être empêché si toutes les vaginoses avaient été traitées (Myer, Denny *et al.* 2005 [279]).

#### ***Vaginose bactérienne et papillomavirus :***

Chez les femmes infectées par le VIH, la vaginose bactérienne et l'infection à *Trichomonas vaginalis* augmenteraient le risque d'acquisition ou de réactivation de l'infection à papillomavirus humain. Par contre, la vaginose bactérienne n'aurait aucune influence sur la persistance de l'infection à HPV et l'infection à *Trichomonas vaginalis* pourrait même raccourcir sa durée. Ces deux dernières constatations expliqueraient l'absence d'implication de la vaginose bactérienne et de l'infection à *Trichomonas vaginalis* dans le développement des lésions malpighiennes intraépithéliales (SIL) (Watts, Fazzari *et al.* 2005 [363]).

Le traitement de la vaginose bactérienne repose sur les imidazolés : métridazole par voie orale (500 mg matin et soir pendant 7 à 8 jours) ou par voie locale (un ovule par jour pendant 8 jours).

### **Vulvovaginite mycosique**

L'affection se caractérise par certains des symptômes suivants :

- des démangeaisons de la vulve, qui est inflammatoire, parfois un peu oedématiée ;
- des pertes blanches, d'aspect « lait caillé » ;
- de petites fissures de la muqueuse vulvaire, souvent très douloureuses ;
- des douleurs lors des rapports sexuels ;
- parfois quelques brûlures en urinant (par contact de l'urine avec la muqueuse de la vulve).



Photo n°7 : *Erosion candidosique (candida albicans)* associée à une vulvovaginite (2004 [30])

Chez les femmes infectées par le VIH :

- les vulvovaginites mycosiques sont fréquentes; on retrouve une prévalence de 3 à 15% dans cette population. Les souches les plus fréquentes sont *Candida albicans* et *Torulopsis glabrata* dans 26 à 27% des cas (Schuman, Sobel *et al.* 1998 [317]) ;
- la fréquence des mycoses symptomatiques est fortement corrélée à la sévérité du déficit immunitaire. L'étude HERS (Etude de recherche épidémiologique sur le VIH) a montré **que la candidose vulvo-vaginale apparaîtrait avec une incidence plus grande et persisterait plus longtemps mais ne serait pas plus grave chez les femmes infectées par le VIH**, comparées à des femmes non contaminées mais présentant une conduite à risque élevé de contamination ;
- un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup> et une forte charge virale de VIH sont associés à une candidose vulvo-vaginale (Duerr, Heilig *et al.* 2003 [163]; Cu-Uvin, Hogan *et al.* 1999 [148]) ;
- ces mycoses sont volontiers étendues au vagin, à la vulve et à la région périnéale ;
- elles répondent mal aux traitements locaux, nécessitant le recours à des traitements répétés pouvant être associés à du fluconazole par voie orale (Troncoso, Gulotta *et al.* 2005 [354]).

### Vaginite à *trichomonas vaginalis*

Il s'agit d'une infection très fréquente puisque l'Organisation mondiale de la santé estime que 170 millions d'individus en sont atteints chaque année dans le monde (2002 [18]). La transmission se fait par voie sexuelle, par contact direct avec des écoulements vaginaux ou urétraux infectieux ; rarement par contact direct avec des objets contaminés ; l'infection congénitale est possible mais peu fréquente.

Cliniquement, *Trichomonas vaginalis*, protozoaire flagellé, est responsable de vulvo-vaginites subaiguës dans 60 à 70% des cas.

- Les leucorrhées sont typiquement mousseuses et aérées .
- La vulvite n'est pas aussi marquée que lors des mycoses. En revanche, l'inflammation vaginale peut gêner les rapports avec une dyspareunie d'intromission au début puis totale par la suite. A l'examen, la muqueuse vaginale apparaît érythémateuse parsemée d'un

piqueté plus sombre. Il existe des formes plus aiguës avec inflammation vulvo-vaginale intense.

- Des symptômes urinaires peuvent s'associer aux tableaux ci-dessus : dysurie, pollakiurie, discrètes brûlures mictionnelles. Cette infection peut être la cause de complications obstétricales (Swygard, Sena *et al.* 2004 [349]).

Chez les femmes séropositives pour le VIH :

- l'étude HERS montre que la prévalence des vaginites à trichomonas varie de 9,4% à 29,5%, alors qu'elle est de 8,2% à 23,4% chez les femmes séronégatives ;
- la prévalence diminue au cours du temps, ne dépend pas du taux de lymphocytes CD4 et est plus importante chez les toxicomanes, chez les fumeuses, chez les femmes porteuses d'une vaginose bactérienne et celles d'origine africaine ;
- l'infection à VIH ne prédispose pas à un risque accru de récurrence (Cu-Uvin, Ko *et al.* 2002 [149]).

Traitement : Ce protozoaire est sensible au métronidazole, au tinidazole, à l'ornidazole, à la paromycine ; la résistance au métronidazole a tendance à augmenter actuellement (Nanda, Michel *et al.* 2006 [280]).

## Ulcérations génitales d'origine infectieuse

### Généralités

Une ulcération correspond à la perte d'intégrité d'une muqueuse ou de la peau, laissant à découvert le derme et s'accompagnant presque toujours d'adénopathies satellites.

Différentes ulcérations génitales peuvent être associées à l'infection par VIH. Plus de la moitié des lésions sont d'origine infectieuse. Le suivi pendant 4 ans d'une cohorte de 302 prostituées au Kenya a montré que 62,5% avaient présenté au moins un épisode d'ulcération génitale durant cette période. Ces lésions étaient **plus fréquentes chez les femmes infectées par le VIH, avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>, utilisant des contraceptifs oraux**. *Treponema pallidum*, agent de la syphilis, était retrouvé dans 29% des cas et *Haemophilus ducreyi* responsable du « chancre mou » dans 19% des cas (Kaul, Kimani *et al.* 1997 [226]).

### Diagnostic étiologique

#### Syphilis

Le germe responsable de la syphilis est une bactérie, *Treponema pallidum*, faisant partie de la famille des spirochètes. La transmission de la syphilis se fait presque toujours par contact direct vénérien (la vitalité des tréponèmes est faible en dehors de l'organisme humain).

L'agent infectieux est mis en évidence par un examen au microscope d'un prélèvement des lésions infectées et/ou par une simple prise de sang. La sérologie syphilitique consiste à rechercher dans le sang la présence d'anticorps spécifiques de *Treponema pallidum* grâce à plusieurs méthodes :

- TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay) et VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) sont les plus souvent demandées pour un dépistage ;
- FTA-absorption (Fluorescent Treponema Antibody) et le test de Nelson (ou test d'immobilisation des tréponèmes ou Dye-test) sont deux autres tests permettant de confirmer le diagnostic et d'aider à dater l'infection.

Les anticorps anti-syphilitiques (ou anticorps anti-tréponémiques) apparaissent dans le sang 15 à 20 jours après le contage. En l'absence de traitement antibiotique approprié, le taux des anticorps augmente pendant environ 6 mois puis diminue très progressivement pendant plusieurs années sans jamais se négativer (sauf avec le test VDRL qui devient négatif dans 25 % des cas) (e-santé [72]).

La syphilis est très contagieuse puisque 30 à 40% des partenaires d'une personne infectée développent l'infection dans les 30 jours suivant le rapport sexuel. Elle augmenterait le risque de transmission de l'infection à VIH de 2 à 5 fois (solidarités 2002 [93]).

Cette infection sexuellement transmissible (IST) est classée en stades, selon son degré d'infectiosité et d'évolution : primaire, secondaire, latente précoce (syphilis asymptomatique qui date d'un an ou moins), latente tardive (syphilis asymptomatique qui date de plus d'un an) et tertiaire (Desenclos 2001 [67]).

**Le chancre syphilitique** (Schofer 2004 [316]) est une ulcération superficielle cutanée ou muqueuse, avec 5 caractères :

- indolore ;
- circonscrite (5 à 20 mm), à limites nettes et sans relief ;
- avec une surface propre, lisse et rosée ;
- avec une base indurée dite « en carte de visite » ;
- unique dans deux tiers des cas.



Photo n°8 : Chancre syphilitique de la vulve  
(2004 [30])

L'adénopathie satellite (« préfet » de l'aine) est constante :

- de localisation inguinale, uni- ou bilatérale ;
- froide, indolore sans péri-adénite ;
- il s'agit d'un gros ganglion unique ou prédominant dans un paquet ganglionnaire.

#### Le traitement :

En ce qui concerne les lignes directrices de 2006 pour le traitement de la syphilis primaire, la syphilis secondaire et la syphilis sérologique précoce, une injection intramusculaire de 2,4 millions d'unités de benzathine (pénicilline G) est recommandée {, 2006 #3905}.

### Chancre mou

Le chancre mou est une infection sexuellement transmissible due à une bactérie Gram négatif, *Haemophilus ducreyi*. Le chancre mou est beaucoup plus fréquent chez l'homme que chez la femme (20 fois plus de cas masculins que féminins) (Bong, Harezlak *et al.* 2002 [122]).

L'incidence de cette pathologie varie beaucoup selon le pays et la région. De plus, elle échappe à la surveillance étroite dont font l'objet les infections sexuellement transmissibles. On estime le nombre de cas de cette maladie à 7 millions par an (2001 [12]). Le chancre mou se rencontre dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et des Caraïbes. Ces régions sont également celles qui ont les taux les plus élevés au monde d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le chancre mou se rencontre couramment dans les 18 pays où la prévalence du VIH chez l'adulte dépasse 8%.

**Les ulcérations génitales provoquées par *Haemophilus ducreyi*** constituent un facteur de risque majeur pour la transmission du VIH et sont le symptôme le plus fréquent devant les écoulements génitaux.

- Une papule inflammatoire apparaît au point d'inoculation du bacille et se transforme rapidement en une ulcération de grand diamètre (souvent supérieur à 1cm). Il s'agit d'une ulcération profonde à contours irréguliers, de forme ronde ou ovale. Le fond est purulent à tendance hémorragique. Le bord de l'ulcération est de couleur jaunâtre avec un liseré hémorragique. L'ulcération est douloureuse soit spontanément, soit lors de la manipulation.
- La lésion, généralement unique, peut rapidement s'accompagner de lésions annexes, petites ulcérations satellites de quelques millimètres de diamètre ayant le même aspect et le même caractère douloureux (2001 [13]) (Lewis 2003 [239]).



Photo n°9 : Chancre mou du pénis (1999 [5])

#### Le traitement :

La réponse au traitement peut être diminuée chez les patients infectés par le VIH, nécessitant le plus souvent un traitement plus prolongé. Il consiste en la prise :

- d'1g d'azithromycine per os en une prise ;

- ou de 250 mg de ceftriaxone par voie intra-musculaire en une prise ;
- ou de 500 mg de ciprofloxacine per os deux fois par jour pendant trois jours ;
- ou 500 mg d'érythromycine per os quatre fois par jour, pendant 7 jours.

## Herpès génital

Parmi les maladies transmises sexuellement, l'herpès génital est la plus répandue en Amérique du Nord et en Europe. L'herpès génital concernerait plus de 2 millions de personnes en France (chiffre issu de l'Association Herpès) où il ne cesse de progresser, et on doit s'interroger sur le décalage entre le nombre d'individus porteurs du virus d'herpès génital et le nombre de diagnostiqués (350.000).

L'herpès génital est le plus souvent dû à Herpes simplex virus de type 2 (HSV2). Une étude de séroprévalence des anticorps anti-HSV2 réalisée lors de l'étude Herpimax présentée à l'Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) suggère que 16 % de femmes sont séropositives pour le virus HSV2 (Malkin, Morand *et al.* 2002 [250]) :

- seules 20 % à 30 % des patientes séropositives pour HSV2 sont symptomatiques ;
- environ 20 % sont asymptomatiques pures ;
- 60 % restent non diagnostiquées car elles présentent des symptômes atypiques.

Les herpès génitaux dûs à HSV1, eux, ne sont pas chiffrables actuellement.

Les patient(e)s porteurs du virus Herpes simplex de type 2 ont une plus grande vulnérabilité (risque multiplié par 3) au VIH par rapport à des individus indemnes (Freeman, Weiss *et al.* 2006 [182]).

En ce qui concerne le mode de transmission, le seul contact avec la peau ou les organes génitaux suffit à transmettre la maladie. Il faut savoir aussi que certains malades peuvent être porteurs du virus sans présenter de symptômes et être malgré tout contagieux.

L'herpès génital touche principalement les organes génitaux, l'anus, les fesses, les cuisses. Chez la femme, les parties les plus atteintes sont la vulve (petites et grandes lèvres) et parfois le col de l'utérus. L'herpès génital se traduit par des démangeaisons et des picotements, puis par la formation de vésicules sur la vulve, dans la zone ano-rectale, voire sur la bouche (en fonction du type de rapports sexuels pratiqués). Il peut y avoir une sensation de brûlure lors de la miction ou des relations sexuelles. Ces vésicules se brisent et laissent apparaître des lésions douloureuses, qui durent de deux à trois semaines. La première poussée d'herpès peut être accompagnée de fièvre et de maux de tête.

Chez la femme séropositive pour le VIH :

- ***les ulcérations dues à herpès simplex de type 2*** sont superficielles, souvent multiples, parfois groupées en bouquet, éventuellement précédées de vésicules à base inflammatoire ou oedématiée, non indurées ;



Photo n°10 : Ulcération herpétique vulvaire  
(2004 [30])

- les poussées sont plus fréquentes, plus prolongées et/ou plus sévères suivant l'évolution de l'immunodépression. De plus, elles peuvent être atypiques, tant au niveau de leur forme clinique que de leur localisation avec possibilité d'érosions cutanéomuqueuses profondes et douloureuses avec des bordures parsemées de vésicules et une surface croûteuse noirâtre qui peut masquer une surinfection bactérienne ou fongique fréquente. L'atteinte vulvaire, vaginale et cervicale ainsi que l'extension vers les cuisses sont fréquentes (2004 [27]) ;
- les poussées d'HSV augmentent avec la diminution du taux de lymphocytes CD4 et l'augmentation de la charge virale plasmatique en VIH (Wright, Hoesley *et al.* 2003 [370]). Elles sont plus fréquentes chez les femmes sous contraceptifs oraux ou sous implant de progestérone de type Depo-provera et chez les femmes présentant un déficit important en vitamine A (Mostad, Kreiss *et al.* 2000 [275]). La plupart des poussées sont asymptomatiques ;
- le VIH entraîne la chronicité et la dissémination des lésions dues à herpès simplex de type 2 (HSV-2) et favorise les récurrences.
- l'infection à Herpes simplex virus de type 2 est associée à une augmentation du risque de transmission du VIH (Heng, Heng *et al.* 1994 [211]). De fortes concentrations de HSV au niveau cervical sont associées à une augmentation de l'élimination du VIH au niveau du tractus génital (McClelland, Wang *et al.* 2002 [260]) et la charge virale plasmatique de VIH est augmentée durant la réactivation de l'infection à HSV (Schacker, Zeh *et al.* 2002 [314]) ;

Le traitement curatif (Stewart, Reef *et al.* 1995 [343]) dépend du taux de lymphocytes CD4 :

- pour un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200 cellules par  $\text{mm}^3$ , on préconise le valaciclovir 500 mg deux fois par jour, voire l'aciclovir par voie intraveineuse 5 à 10 mg par kg toutes les 8 heures ;
- pour un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules par  $\text{mm}^3$ , on prescrit de l'aciclovir par voie intraveineuse. On utilise du valaciclovir dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt ;
- en cas de résistance à l'aciclovir, on aura recours au foscarnet intraveineux à la posologie de 90 mg par kg toutes les heures pendant au moins 10 à 15 jours (Delfraissy 2004 [65]).

Le traitement prophylactique est indiqué :

- en cas de lésions herpétiques sévères telles que l'herpès génital géant chez une patiente avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100 par mm<sup>3</sup> ;
- en cas de lésions récidivantes (plus de 4 à 6 épisodes par an).
- Cette prophylaxie fait appel au valaciclovir per os, à la posologie de 1000 mg par jour en deux prises (Delfraissy 2004 [65]).

### Zona vulvaire

Le zona est une manifestation de résurgence du virus varicelle-zona. Il accompagne souvent l'infection à VIH et est lié à la progression de la maladie.

- Les lésions se limitent habituellement à un seul dermatome, mais plusieurs dermatomes peuvent être touchés avec dissémination cutanée.
- Les lésions vésiculaires ont le même aspect que dans l'herpès mais suivent les trajets nerveux de façon caractéristique et s'accompagnent de douleurs le long des nerfs infectés.
- Si la majorité des formes cliniques sont identiques à celles du sujet sain, celles-ci peuvent prendre un aspect inhabituel, volontiers multimétamérique et nécrotique chez le sujet infecté par le VIH. Le zona peut parfois disséminer au niveau cutané ou viscéral, être d'évolution prolongée ou récidivante. Le risque de surinfection est également accru sur ce terrain (Boivin, Catteau *et al.* 2003 [121]).



Photo n°11 : Zona et varicelle vulvaires (2004 [30])

Il semble que même chez les femmes avec un taux de lymphocytes CD4 élevé, les femmes infectées par le VIH sont plus à risque de développer un zona que les femmes non infectées (Glesby, Hoover *et al.* 2004 [193]).

Le traitement doit être mis en route le plus tôt possible après le diagnostic, de préférence dans un délai de 72 heures, et poursuivi jusqu'à ce que les lésions soient en croûtes. Les options sont l'aciclovir (800 mg toutes les 4 heures durant la journée, cinq fois par jour), le valaciclovir (1g trois fois par jour) ou le famciclovir (500 mg trois fois par jour) pendant 7 à 14 jours. En présence d'une maladie disséminée ou d'une atteinte des viscères, ou en cas d'intolérance aux médicaments oraux, il faudra peut-être administrer l'aciclovir intraveineux à raison de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 à 14 jours.

## Infection à cytomégalovirus ou Human Herpes Virus 5 (HHV5 )

Au niveau génital, l'infection à cytomégalovirus (CMV) peut se manifester chez la femme par des ulcérations vulvaires (Sewell and Anderson 2001 [324]).

La transmission du virus se fait par contact direct cutané-muqueux avec des sécrétions de patients infectés (urines, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme).

Le CMV est excrété dans l'urine et la salive pendant plusieurs mois après l'infection, voire pendant des années à la suite d'une infection congénitale. L'adulte excrète le virus pendant une période plus courte mais celui-ci persiste à l'état de latence et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression. Elle fait partie des signes précoces de l'infection à VIH. Les récurrences sont fréquentes.

Une étude portant sur 33 femmes co-infectées par le VIH-1 et le CMV a montré que l'infection à CMV est associée à une augmentation de la production de plusieurs cytokines telles que le TNF-alpha, les interleukines 6 et 8 ; or l'interleukine 8 jouerait un rôle activateur dans la réplication du VIH-1 (Lurain, Robert *et al.* 2004 [244]).

Les traitements systémiques les mieux connus sont le ganciclovir et le foscarnet par voie intraveineuse. En thérapie d'induction, l'un ou l'autre de ces médicaments est administré deux fois par jour pendant deux ou trois semaines. En thérapie d'entretien, on a recours à une seule dose par jour (2001 [15]).

## Condylomes

Les condylomes acuminés appelés encore crêtes de coq ou verrues génitales ou végétations vénériennes sont des lésions exophytiques, visibles à l'œil nu.



Photos n°12 et n°13 : Condylomes péri-anaux (1996 [3])



Photo n°14 : Condylomes des grandes lèvres (1996 [3])

- Ils sont associés dans 90% des cas à des types de HPV à faible potentiel oncogène : les papillomavirus de types 6 et 11.
- Ils sont habituellement considérés comme des lésions bénignes. Cependant, plusieurs arguments semblent en faveur d'un risque accru de dysplasies et de cancers ano-génitaux associé aux condylomes acuminés. Des **co-infections avec les HPV à risque oncogène élevé (HPV 16 et 18) sont possibles**. Une étude danoise a montré une augmentation du risque de cancer vulvaire (risque relatif RR = 40), de cancer anal (RR = 8,5) et de cancer cervical (RR = 2) chez des femmes porteuses de condylomes acuminés (Friis, Kjaer *et al.* 1997 [184]). Une association avec les cancers du vagin a également été retrouvée dans plusieurs études (Frisch, Biggar *et al.* 2000 [186]; Daling and Sherman 1992 [154]). Les types 6 et 11, jusqu'alors considérés comme bénins ont été retrouvés dans certains cancers cervicaux. Enfin, des types de HPV à fort potentiel oncogène (HPV 16 et 18) sont parfois détectés dans certains condylomes (Brown, Schroeder *et al.* 1999 [128]).
- Il ressort de ces études qu'une **inspection de la vulve et de la région périnéale doit être effectuée chez toute femme infectée par le VIH-1** qui au moindre doute devrait bénéficier d'une biopsie, voire d'une coloscopie (Conley, Ellerbrock *et al.* 2002 [141]).
- Le tabagisme semble être un facteur influençant la croissance des condylomes acuminés chez la femme (Feldman, Chirgwin *et al.* 1997 [178]).

### Maladies inflammatoires pelviennes

Il s'agit d'infections du tractus génital féminin supérieur, habituellement de nature polymicrobienne, incluant l'endométrite, la salpingite, l'abcès tubo-ovarien. Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies d'Atlanta ont établi des critères diagnostiques pour ces maladies (2002 [17]).

Plusieurs études ont montré une **forte prévalence de patientes infectées par le VIH parmi les femmes hospitalisées pour des douleurs abdomino-pelviennes** (Hoegsberg, Abulafia *et al.* 1990 [216]) (Sperling, Friedman *et al.* 1991 [339]). L'analyse de pièces d'hystérectomie, de femmes séropositives pour le VIH pour les unes et séronégatives pour d'autres, a retrouvé deux fois plus d'endométrite chronique chez les patientes séropositives, ainsi que des antécédents de saignements utérins anormaux (Kerr-Layton, Stamm *et al.* 1998 [228]). L'état clinique des patientes séropositives hospitalisées pour douleurs abdomino-pelviennes est

souvent plus altéré. Leurs taux de leucocytes et de lymphocytes sont généralement diminués et la durée d'hospitalisation est plus longue comparés aux femmes séronégatives (Irwin, Moorman *et al.* 2000 [220]; Barbosa, Macasaet *et al.* 1997 [113]).

L'analyse microbiologique et la réponse au traitement antibiotique standard sont les mêmes que chez les femmes séronégatives pour le VIH, bien qu'une étude ait montré que les *Mycoplasma Genitalium*, *Mycoplasma Hominis*, *ureaplasma* et streptocoques sont plus fréquemment retrouvés chez les femmes séropositives pour le VIH (Irwin, Moorman *et al.* 2000 [220]).

## Cancer du sein

Il ne semble pas y avoir d'augmentation de l'incidence du cancer du sein parmi les femmes séropositives pour le VIH.

Dans le cadre de la maladie VIH/sida, le cancer du sein apparaît pour des taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 200 cellules par mm<sup>3</sup>, chez des femmes plus jeunes. Il est volontiers bilatéral avec une histologie inhabituelle et est plus agressif avec une évolution métastatique précoce et un mauvais pronostic.

Le sarcome de Kaposi et le lymphome malin non-hodgkinien peuvent avoir une localisation mammaire chez la femme sidéenne (Voutsadakis and Silverman 2002 [360]; Pantanowitz and Dezube 2001 [290]; Guth 1999 [199]).

Les indications de reconstruction mammaire avec mise en place d'implant chez des femmes séropositives, après exérèse d'un cancer du sein, sont discutées en fonction du stade d'immunodépression (Amanti, Catracchia *et al.* 2004 [110]).

## Autres cancers féminins

Chez les femmes contaminées par le VIH, les tumeurs malignes de l'appareil génital féminin présentent quelques spécificités.

- Les *cancers de la vulve et les néoplasies vulvaires intra-épithéliales* :
  - les facteurs de risque du carcinome vulvaire sont le tabagisme et l'immunodépression (Elit, Voruganti *et al.* 2005 [170]) qui favorisent l'infection par les papillomavirus de type oncogénique ;
  - les néoplasies intra-épithéliales de la vulve sont non seulement plus fréquentes mais plus agressives chez les femmes infectées par le VIH (Rojansky and Anteby 1996 [307]).
  - depuis quelques années, on observe une augmentation de la prévalence et de l'incidence des néoplasies intraépithéliales vulvaires de haut-grade et des carcinomes invasifs chez des patientes jeunes (âge inférieur à 45 ans) contaminées par le VIH (Casolati, Agarossi *et al.* 2003 [134]).
- Le risque de *cancer de l'ovaire* ne semble pas plus élevé dans cette population mais lorsqu'il apparaît, son pronostic est mauvais (Gilad, Walfisch *et al.* 2003 [192]).
- Une observation rapporte le cas d'une femme de 40 ans séropositive pour le VIH depuis deux ans chez laquelle un diagnostic d'*épithélioma squamo-cellulaire du vagin* de stade

IV A (classification FIGO) a été porté avec une évolution métastatique rapidement mortelle (Lee, Holcomb *et al.* 2000 [236]).

## Grossesse

Dans certaines études, la grossesse chez la femme atteinte du sida aurait un effet négatif sur l'évolution de la maladie, particulièrement dans les pays en voie de développement, favorisant la survenue de maladies opportunistes dont les plus fréquentes sont la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et la tuberculose miliaire (French and Brocklehurst 1998 [183]; Kumar, Rizk *et al.* 1997 [231]).

Par contre, deux études de cohorte étudiant l'influence de la grossesse sur l'évolutivité des symptômes de la maladie VIH/sida, ne semblent pas montrer d'évolutivité plus rapide de l'infection à VIH (Weisser, Rudin *et al.* 1998 [365]). Il s'agit de la « Swiss HIV Cohort Study » (SHCS) (FOPH 2005 [73]) et de la « Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study » (SCHPS) (Rudin, Meier *et al.* 1993 [310]).

## Ménopause

La ménopause est définie par l'arrêt des règles depuis au moins un an, associé à un ensemble de manifestations cliniques : bouffées de chaleur, prise de poids et atrophie des muqueuses génitales pouvant s'expliquer par un « vieillissement » des ovaires ; l'ovaire cesse de fabriquer des œstrogènes (oestradiol), ce qui entraîne l'augmentation des hormones hypophysaires FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone).

Dans la population générale, la ménopause survient entre 50 et 55 ans. ***La séroposivité ne semble pas avancer l'âge de la ménopause***, contrairement à une théorie avancée. L'âge moyen de la ménopause des femmes séropositives est de 51 ans, d'après une compilation d'études. Dans une étude comprenant 761 femmes, seulement 8% (52) avaient, semble-t-il, une ménopause précoce. Après dosage de la FSH, seulement 2 femmes dans ces 8% avaient effectivement une ménopause précoce (ces 2 femmes étaient toxicomanes) (Heard 2005 [75]).

Une étude montre que chez la femme ménopausée infectée par le VIH, les bouffées de chaleur sont fréquentes (Fantry, Zhan *et al.* 2005 [175]). Une baisse de la libido à la ménopause semble liée à l'âge, à l'IMC et au nombre de grossesses (Malacara, Canto de Cetina *et al.* 2002 [249]).

## ***Risque cardio-vasculaire***

Avant la ménopause, les femmes sont mieux protégées du risque cardio-vasculaire (du fait de leurs hormones) que les hommes.

A la ménopause, les femmes rejoignent les hommes en terme de risque coronarien (Dolan, Hadigan *et al.* 2005 [160]). De plus, nous savons que les femmes séropositives sous HAART, ont un risque accru de problèmes cardio-vasculaires (Grinspoon and Carr 2005 [197]) par rapport aux femmes séronégatives.

Jusqu'en 2001, on pensait que le traitement hormonal substitutif (THS) protégeait les femmes ménopausées des accidents cardio-vasculaires et de l'ostéoporose. Puis la publication d'une

série d'études de grande envergure, dans la population générale, a démontré un risque accru sous THS. Le risque coronarien est augmenté, surtout si le LDL cholestérol est augmenté.

Pour les femmes séropositives, qui ont déjà un risque cardiovasculaire élevé dû à l'infection par le VIH (par l'état inflammatoire chronique entraîné par l'infection à VIH) et aux traitements, le THS représente donc un sur-risque coronarien. Les femmes séropositives ne confiant pas toujours à leur gynécologue, leur statut sérologique, elles reçoivent le THS sans en connaître les risques. Il faut donc étudier chaque cas en fonction de la balance bénéfique/risque et en informer les femmes séropositives (Heard 2005 [75]).

## *Ostéoporose*

Selon l'OMS, «l'ostéoporose est une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et la détérioration micro architecturale du tissu osseux, une fragilité osseuse et, par suite, une augmentation du risque de fracture». L'ostéoporose est donc une pathologie dégénérative du tissu osseux étroitement liée au cycle de vie du squelette.

L'absorptiométrie biphotonique (DXA), apparue en 1987, est devenue la méthode densitométrique de référence permettant de poser le diagnostic d'ostéoporose.

- Les qualités de cette technique sont : la précision, la simplicité de son utilisation et son coût modeste, la possibilité de mesurer plusieurs sites et, enfin, son innocuité pour les patients. La radiographie classique quant à elle ne met en évidence une déminéralisation que lorsqu'elle est importante, après des années de perte osseuse progressive.
- Les résultats de cet examen sont notés sous la forme d'un score (« score T ») décrivant la densité minérale osseuse mesurée en comparaison avec la valeur normale correspondante de la zone en question. L'interprétation du score T conformément aux définitions de l'OMS, permet de déterminer la quantité de substance osseuse chez une patiente et d'évaluer ainsi son risque fracturaire.

Définition de l'ostéoporose par l'OMS (critères de diagnostic)		
Définition	Densité minérale osseuse (DMO)	Stratégie
Os normal	Jusqu'à 10 % de réduction de la DMO Score T > -1	Prévention
Ostéopénie	10 à 25 % de réduction de la DMO Score T entre -1 et -2,5	
Ostéoporose	Plus de 25 % de réduction de la DMO Score T < -2,5	Traitement
Ostéoporose avancée	Ostéoporose avec fracture(s)	
WHO Technical Report Series:841:1994		

Tableau n°2 : Le score T en tant que critère de diagnostic : définition de l'ostéoporose par l'OMS (2005 [44])

Chez les patientes séropositives pour le VIH :

- la densité minérale de l'os (bone mineral density : BMD) est significativement plus basse, comparée à des sujets contrôles, au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et de la totalité du squelette, sans différence significative entre les sujets sans traitement antirétroviral et ceux bénéficiant de ces thérapies (Bruera, Luna *et al.* 2003 [129]) ;
- les facteurs de risque connus de l'ostéoporose maladie sont retrouvés chez les patientes infectées par le VIH (le sexe féminin, l'âge, un indice de masse corporelle faible), associés à une charge virale élevée de VIH, alors que l'utilisation d'antirétroviraux ne semble pas être impliquée, suggérant un rôle direct du VIH dans la pathogénie de l'ostéoporose (Fausto, Bongiovanni *et al.* 2005 [176]) ;
- chez les femmes naïves de tout traitement antirétroviral, les taux d'hormone parathyroïdienne et de 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), précurseur de la vitamine D, sont significativement plus bas que chez les sujets contrôles, alors que la calciurie est plus élevée et l'ostéocalcine plus basse. Ces modifications conduisent à un déséquilibre de la balance calcique, avec une inhibition de l'ostéogénèse (Teichmann, Stephan *et al.* 2003 [351]) ;
- la modification de la composition corporelle lors de l'amaigrissement participe à la réduction de la masse osseuse (Huang, Wilkie *et al.* 2001 [219]).

Il semble que la prévalence de l'ostéoporose soit plus importante chez les femmes ménopausées infectées par le VIH d'origine hispanique ou afro-américaine (Yin, Dobkin *et al.* 2005 [371]).

Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause aurait un effet bénéfique sur la prévention de l'ostéoporose et du tassement vertébral, mais il n'améliorerait pas l'ostéoporose avancée (Heard 2005 [75]).

#### IV. Le stade sida

Le sida ou syndrome d'immunodéficience acquise est le stade d'évolution de l'infection à VIH défini par une déplétion profonde de l'immunité cellulaire (lymphocytes CD4 inférieurs à 200 par mm<sup>3</sup>) dont la conséquence est la survenue d'infections opportunistes et de cancers.

Les infections opportunistes se développent à la faveur de ce système immunitaire affaibli et déterminent de manière essentielle la morbidité et la mortalité des personnes souffrant d'une infection à VIH. Dans la plupart des cas, il ne s'agit pas d'infections nouvelles, mais de réactivations d'infections latentes déjà présentes. Plus l'infection à VIH progresse, et moins le système immunitaire est en mesure de lutter contre ces infections latentes. Selon la virulence de l'agent pathogène correspondant, les infections opportunistes peuvent apparaître plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie (Mocroft, Katlama *et al.* 2000 [268]; Moore and Chaisson 1996 [270]). Parallèlement à l'aggravation de la maladie apparaît une perte de poids et un affaiblissement de l'état général qui conduisent au syndrome cachectique d'origine multifactorielle.

Une prophylaxie médicamenteuse est indiquée pour certaines infections opportunistes fréquentes en cas de lymphocytes CD4 inférieurs à 200 par mm<sup>3</sup>, telles que la pneumocystose à *Pneumocystis carinii*, la toxoplasmose cérébrale, l'infection à cytomégalovirus et l'infection disséminée à *Mycobacterium avium* pour les patients sous thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART). Si la réaction aux thérapies antirétrovirales est bonne, c'est-à-dire que le système immunitaire se trouve renforcé, ces traitements préventifs peuvent être arrêtés.

L'introduction des traitements antirétroviraux dans la prise en charge de l'infection à VIH a permis de diminuer considérablement l'incidence des maladies opportunistes grâce à la restauration immunitaire. Cependant, cette restauration peut parfois être pathologique, à l'origine de la survenue du syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS selon la terminologie anglo-saxonne). Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations cliniques, de nature inflammatoire, survenant quelques semaines à quelques mois après la mise en route d'un traitement antirétroviral, habituellement chez un patient très immunodéprimé. Selon les auteurs, on distingue deux (Breton and Dupont 2005 [126]) ou trois (Chirouze and Hoen 2006 [137]) formes distinctes de syndrome de restauration immunitaire (SRI). Le SRI correspond le plus souvent à une aggravation paradoxale des manifestations liées à un agent infectieux malgré un traitement spécifique efficace témoignant de la reconstitution d'une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'un agent pathogène inactif microbiologiquement, ou à l'apparition de manifestations inhabituelles démasquant une infection latente et dues à une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'un agent infectieux quiescent. Plus rarement, il pourra s'agir de formes sarcoïdiques qui se manifestent sous la forme de réactions granulomateuses qui touchent principalement le poumon et la peau, ou de formes auto-immunes qui s'expriment par l'apparition de novo ou l'exacerbation de maladies auto-immunes à la faveur de la reconstitution immunitaire.

Une étude de l'InVS a montré la proportion des principales pathologies inaugurales de sida en 2003 chez les femmes selon leur nationalité (2005 [40]) :

- la pneumonie à *Pneumocystis carinii* est révélatrice de la maladie sida chez 30% des femmes françaises et 14% des femmes originaires d'Afrique sub-saharienne ;
- la candidose oesophagienne est inaugurale chez 22% des femmes françaises et 11% des femmes africaines ;
- la toxoplasmose cérébrale est le mode d'entrée dans le sida pour 20% des femmes françaises et 10,5% des femmes africaines ;
- la tuberculose est majoritairement présente chez les femmes d'origine africaine (47%) alors qu'elle ne touche que 9% des femmes françaises.

Un des objectifs du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (NIAID 2004 [81]) est d'établir les différences d'évolution du VIH/sida entre les hommes et les femmes à travers deux études de cohorte : « the Women's Interagency HIV Study » (WIHS)(2005 [35]) and « the Women and Infant's Transmission Study » (WITS) (2000 [7]).

## 1. Syndrome cachectique

### Définition

La cachexie liée au sida a été définie sur la base des critères publiés par les Centres de contrôle et de prévention des maladies des Etats-Unis. **Il s'agit d'une perte pondérale involontaire toujours supérieure à 10%**, accompagnée d'états fébriles intermittents ou permanents et de diarrhées chroniques, ou de faiblesse et d'états fébriles chroniques pendant plus de 30 jours en l'absence de toute cause autre que le sida susceptible d'expliquer cet état (CDC 1992 [60]; CDC 1987 [59]).

Une autre définition a été proposée (Polsky, Kotler *et al.* 2004 [297]) qui exclut la symptomatologie systémique. Le diagnostic de syndrome cachectique associé au sida peut être établi si l'un au moins des critères suivants est présent :

- une perte involontaire de poids de 10% sur un an ;
- une perte involontaire de poids de 7,5% sur 6 mois ;
- une perte de 5% de masse cellulaire en 6 mois ;
- un IMC inférieur à 20 kg par m<sup>2</sup>.

### Pathogénie

**Les causes de ce syndrome cachectique sont complexes et multiples.** On peut citer la diminution des apports alimentaires, la malabsorption et les diarrhées, les facteurs hormonaux, les cytokines (Chang, Dulloo *et al.* 1998 [136]), l'hypermétabolisme et l'utilisation inefficace de l'énergie (cycles métaboliques futiles), ainsi que l'hypogonadisme.

- La malabsorption et les diarrhées sont le résultat des infections opportunistes touchant l'appareil digestif ou d'un effet direct du VIH sur le tube digestif (Nemechek, Polsky *et al.* 2000 [283]).
- Le Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF Tumor necrosis factor-alpha) ou cachectine (Wig, Anupama *et al.* 2005 [367]; Abad, Schmitz *et al.* 2002 [106]), l'interleukine 1-beta et l'interleukine-6 semblent jouer un rôle important dans la pathogénie du syndrome cachectique (Wig, Anupama *et al.* 2005 [367]; Abad, Schmitz *et al.* 2002 [106]).

## Différence selon le genre

Dans le cadre de l'infection à VIH/sida, **le syndrome cachectique semble plus fréquent chez les femmes que chez les hommes** (Sorkin, Bolton *et al.* 1995 [333]).

- La prédominance du syndrome cachectique chez la femme peut s'expliquer par une composition corporelle différente. En effet, les femmes présentent une masse grasse plus importante que les hommes et lors de l'amaigrissement, il y a perte progressive et rapide de la masse grasse et conservation de la masse maigre (Swanson, Hershov *et al.* 2000 [348]). Lors de l'évolution du syndrome cachectique, il y a perte à la fois de la masse grasse et de la masse maigre, mais la fonte de la masse grasse reste toujours plus importante que celle de la masse maigre. La perte de la masse maigre est corrélée à la baisse de la concentration d'androgènes (testostérone) dans les stades tardifs du syndrome cachectique. La masse maigre est moins importante chez les femmes présentant une aménorrhée que chez les femmes avec des menstruations normales, suggérant une association entre la fonction gonadique et la composition corporelle dans cette population (Grinspoon, Corcoran *et al.* 1998 [198]).
- De plus, les femmes infectées par le VIH ont une plus grande dépense énergétique de repos que les femmes non contaminées évaluées en utilisant l'équation de Harris-Benedict (HB). Chez les femmes séropositives, la dépense énergétique de repos, hautement corrélée à la masse maigre, est plus importante par kilogramme de masse maigre que chez les femmes indemnes, aggravant de ce fait la perte de poids (Grinspoon, Corcoran *et al.* 1998 [198]).
- Une étude a montré qu'aux stades précoces de la maladie, il existe chez la femme un hypermétabolisme avec augmentation du métabolisme de repos et élévation du TNF-alpha (Lane and Provost-Craig 2000 [233]; Grinspoon, Corcoran *et al.* 1998 [198]).

## Traitement

Dans le cas du syndrome cachectique de la patiente porteuse du VIH/sida, il convient (Nemechek, Polsky *et al.* 2000 [283]) :

- d'améliorer le statut nutritionnel en adaptant les apports alimentaires par des conseils nutritionnels, en stimulant l'appétit, en diagnostiquant et traitant la malabsorption ;
- de restaurer la composition corporelle en instaurant un traitement antirétroviral, en traitant les infections opportunistes, en prescrivant des agents anaboliques (androgènes, hormone de croissance), en développant un programme d'exercices physiques, en régulant l'hyperproduction de cytokines (thalidomide).

En ce qui concerne les stimulants de l'appétit, le plus étudié est le mégestrol acétate (Megace) (Batterham and Garsia 2001 [115]) qui est un progestatif.

L'agent anabolique utilisé est la nandrolone decanoate (Mulligan, Zackin *et al.* 2005 [278]) qui stimule la synthèse protéique et accroît de ce fait la masse musculaire, stimule la croissance de la matrice osseuse, s'oppose aux effets catabolisants des corticoïdes et positive la balance azotée. De plus il diminue l'élimination urinaire du calcium et du phosphore. Il est cependant responsable d'effets dits « masculinisants ». La prudence doit donc être de rigueur chez les femmes qui utiliseraient ces médicaments car les effets masculinisants risquent d'être permanents.

L'hormone de croissance recombinante humaine diminue la masse grasse totale et augmente la masse maigre (Hoffman, Kuntze *et al.* 2004 [217]).

## 2. Infections parasitaires

### Pneumocystose pulmonaire

#### *Signes cliniques et diagnostic*

L'agent causal est *Pneumocystis jiroveci* en l'honneur du scientifique, Otto Jirovec, qui décrit en 1999 l'infection à *Pneumocystis* chez l'homme (Stringer, Beard *et al.* 2002 [345]). *Pneumocystis carinii* est l'agent causal impliqué dans la pneumocystose chez le rat (Stringer, Cushion *et al.* 2001 [346]) (Stringer, Beard *et al.* 2002 [94]). Par habitude, la plupart des auteurs parlent encore souvent à tort de *Pneumocystis carinii* chez l'homme.

La pneumocystose, actuellement considérée comme une mycose due à un champignon atypique, est non seulement la manifestation du sida la plus fréquente (60% en l'absence de prophylaxie) mais aussi la manifestation inaugurale la plus courante. Elle se manifeste par une pneumopathie interstitielle ne répondant pas au traitement antibiotique habituel.

Les symptômes cliniques comportent une toux sèche, une dyspnée d'effort et une altération de l'état général qui contrastent avec une auscultation pauvre. Dans 10% des cas, il n'existe aucune symptomatologie en dehors d'une fièvre prolongée.

La radiographie pulmonaire est négative dans 9 cas sur 10. Le signe radiologique le plus fréquemment retrouvé est l'association d'un syndrome interstitiel à un syndrome alvéolaire. On décrit également des formes pleurales.

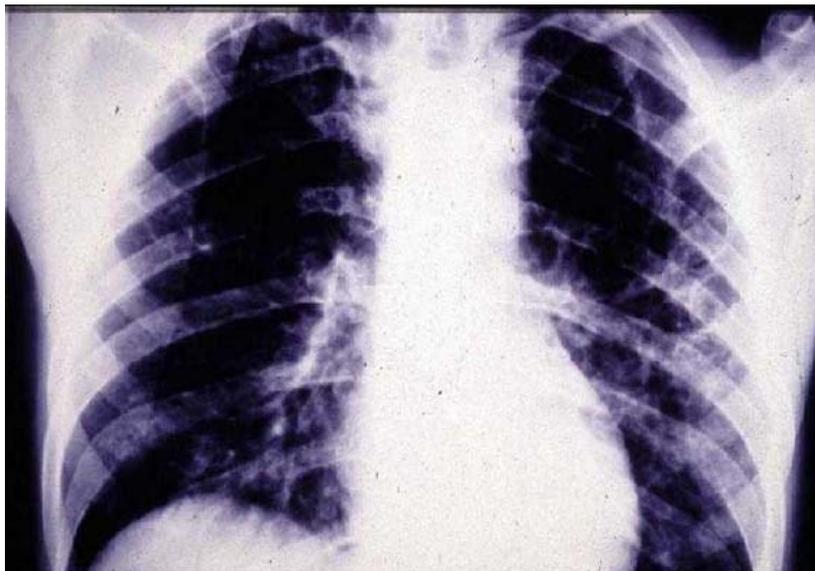


Photo n°15 : pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis jirovecii* à la radiographie pulmonaire (2005 [43])

Les gaz du sang montrent une hypoxie/hypocapnie alors que les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence une baisse de la diffusion du monoxyde de carbone.

La biologie montre des enzymes lactico-déshydrogénases élevées et un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>.

Le diagnostic formel est établi par la mise en évidence des kystes ou des trophozoïtes de *Pneumocystis* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou d'expectoration. On réalise un examen microscopique direct, après coloration spécifique par la technique argentique rapide de Musto qui colore bien la paroi des kystes regroupés en amas, ou par le bleu de toluidine qui présente les mêmes avantages. Une autre coloration, le giemsa, est indispensable pour mettre en évidence les formes végétatives ou trophozoïtes, non observées avec les colorations précédentes, ainsi que les corps intrakystiques.

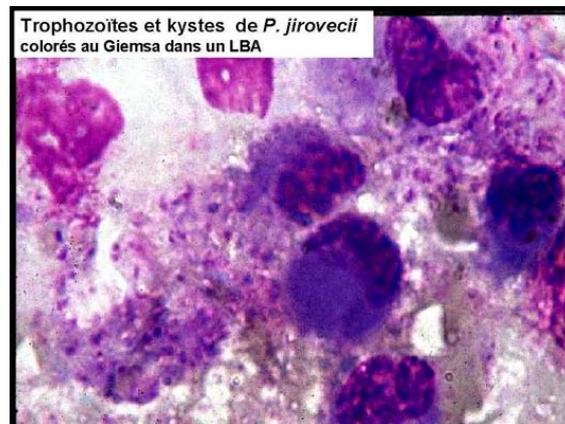


Photo n°16 : Trophozoïtes et kystes de *P. jirovecii* colorés au Giemsa dans un lavage broncho-alvéolaire (2005 [43])

Le lavage broncho-alvéolaire est la méthode de prélèvement de référence avec une sensibilité proche de 100% et permet la détection d'autres infections (Dahiya, Mathur *et al.* 2005 [150]). Il conduit à la mise en évidence des kystes de *Pneumocystis* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. L'expectoration induite après aérosol fluidifiant et kinésithérapie est moins invasive mais moins sensible. Les examens très invasifs que sont la biopsie transbronchique et la biopsie chirurgicale ne sont à envisager qu'après deux lavages broncho-alvéolaires négatifs (MEDinfos 2004 [80]).

## Traitement

Le traitement curatif de référence de la pneumocystose pulmonaire est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15 à 75 mg/kg/j) sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules par jour), voire orale dans les formes modérées (sans dépasser 6 cp à 160/800 mg par jour) pendant 3 semaines. L'adjonction d'une corticothérapie est recommandée lorsque existe une hypoxie inférieure à 70 mmHg et en l'absence de suspicion de tuberculose (Delfraissy 2004 [65]).

En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être la pentamidine par voie intraveineuse (3 à 4 mg/kg/j au mieux à la seringue électrique), voire en aérosols (300 mg par jour) dans des présentations peu sévères. L'atovaquone (750 mg 2 fois par jour en suspension buvable) dans les formes modérées ou le trimétrexate intraveineux (45 mg par m<sup>2</sup> associé à

l'acide folinique 20 mg par m<sup>2</sup> toutes les 6 heures) dans les formes sévères, constituent d'autres alternatives thérapeutiques (Delfraissy 2004 [65]).

Le traitement prophylactique (Yeni 2006 [97]) qu'il soit primaire, nécessaire tant que le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 cellules par mm<sup>3</sup>, ou secondaire, repose sur la prise journalière de cotrimoxazole (80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazole par jour).

D'autres associations peuvent être utilisées :

- dapsonne 50 mg par jour associé à 50 mg par semaine de pyriméthamine ;
- un aérosol mensuel de 300 mg de pentamidine associé à 50 mg de pyriméthamine trois jours par semaine.

## Toxoplasmose cérébrale

Elle correspond à la réactivation de kystes intracérébraux de *Toxoplasma gondii* (Porter and Sande 1992 [298]) avec formation de lésions de masse dans l'encéphale, chez des patients chroniquement infectés par ce protozoaire, lors d'une chute des lymphocytes CD4 en dessous de 150 par mm<sup>3</sup> (2001 [14]).

L'étude WIHS portant sur 2525 femmes a montré une prévalence de toxoplasmose latente de 15%. Les plus concernées sont les femmes de plus de 50 ans, avec un faible taux de lymphocytes CD4 et nées hors des Etats-Unis (Falusi, French *et al.* 2002 [174]).

### *Signes cliniques et diagnostic*

Les patients qui affichent des signes de toxoplasmose antérieure (présence d'anticorps IgG anti-toxoplasmiques) sont à risque de réactivation si le nombre de lymphocytes CD4 devient inférieur à 150 par mm<sup>3</sup>.

Les manifestations cliniques comprennent des céphalées, des convulsions et des anomalies neurologiques focales.

Le diagnostic repose sur l'examen tomodensitométrique cérébral qui révèle habituellement de multiples lésions avec rehaussement périphérique (en cocarde) touchant préférentiellement les noyaux gris centraux.

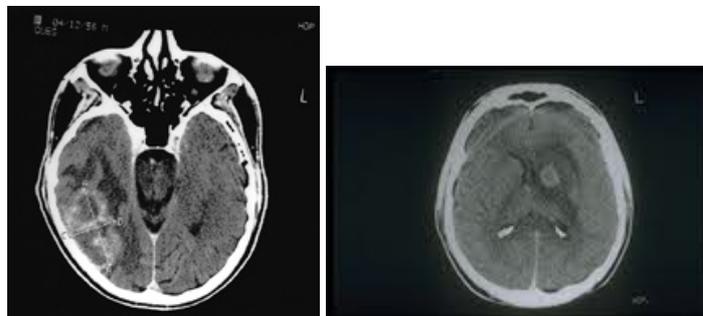


Photo n°17 : Tomodensitométrie de toxoplasmose cérébrale chez un sujet infecté par le VIH (1997 [4])

## **Traitement**

Le traitement curatif de référence de la toxoplasmose cérébrale est l'association pyriméthamine (100 mg le 1er jour puis 50 à 75 mg par jour associée à 25 mg par jour d'acide folinique) et sulfadiazine (4 à 6 g par jour) pendant 6 semaines.

En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative à la sulfadiazine est la clindamycine (2,4 g par jour sous forme intraveineuse ou orale).

L'utilisation du cotrimoxazole intraveineux (triméthoprime/sulfaméthoxazole 15 à 75 mg par kg et par jour sans dépasser 12 ampoules par jour) ou de l'atovaquone (1 500 mg 2 fois par jour) a également été proposée ; l'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine.

Un traitement anticonvulsivant est souvent associé au traitement anti-toxoplasmique au cours des premières semaines de la phase d'attaque (Yeni 2006 [97]).

Le traitement d'entretien réside dans la poursuite du traitement à doses réduites : pyriméthamine (25 mg par jour associée à 25 mg 3 fois par semaine d'acide folinique) + sulfadiazine (2 g par jour) ou clindamycine (1,2 g par jour).

L'utilisation de l'atovaquone dans cette indication n'a pas été clairement établie (Yeni 2006 [97]). Cette prophylaxie secondaire s'impose tant que le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Un traitement prophylactique primaire est nécessaire lorsqu'au niveau biologique le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et la sérologie toxoplasmique positive. On utilise les mêmes molécules que pour la prévention de la pneumocystose.

## Cryptosporidiose, microsporidiose, isosporose

### Cryptosporidiose

*Cryptosporidium parvum*, agent de la cryptosporidiose est un protozoaire cosmopolite, de la sous-classe des coccidies, qui vit au niveau de l'intestin grêle. C'est une parasitose commune du bétail, des oiseaux, des reptiles, des chats. Les trophozoïtes se fixent sur la muqueuse duodéno-jéjunale.

Signes cliniques : Chez les sujets immunodéprimés, *Cryptosporidium parvum* détermine une réaction inflammatoire lympho-plasmocytaire et polynucléaire de la lamina propria responsable d'une diarrhée sécrétoire cholériforme aqueuse, non sensible aux solutions glucosées, très résistante au traitement, souvent terminale. Les diarrhées chroniques sont responsables d'une perte de poids chez le patient VIH positif avec moins de 200 lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup> (Mayer, 1994). Les diarrhées peuvent être accompagnées d'une cholangite (Kazanjan, 1995).

Le diagnostic de la cryptosporidiose est coprologique : mise en évidence des oocystes dans les selles. Il nécessite des examens répétés, vu le caractère intermittent de leur élimination.

La coloration de Ziehl-Neelsen modifiée (ou de Heine) met en évidence des éléments arrondis ou ovalaires de 4 à 6 µm de diamètre, colorés en rouge vif sur le fond vert du contre colorant. Il est nécessaire de préciser au laboratoire la recherche de *cryptosporidium*. L'immunofluorescence directe est réalisée à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques. Un test immunochromatographique offre l'intérêt d'une détection rapide sur des selles non concentrées.

Le diagnostic est aussi anatomo-pathologique à partir des biopsies duodéno-jéjunales : il montre une réaction inflammatoire non spécifique de la muqueuse et des organismes arrondis de 3 à 6 µm de diamètre accolés à la surface de la muqueuse.

Le traitement curatif de la cryptosporidiose est mal codifié.

En pratique, la réhydratation hydro-électrolytique est essentielle.

Chez les patients atteints par le VIH/sida, un traitement antirétroviral efficace constitue le principal traitement de ces infections.

D'autres molécules ont une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans cette indication :

- la paromomycine, aminoside de contact, administrée per os à la dose de 3 à 4 g par jour ;
- le nitazoxanide 2 g par jour pendant au moins deux semaines ;
- l'azithromycine 500 mg par jour pendant 5 jours.

Il faut rappeler que *Cryptosporidium parvum* est insensible aux concentrations de chlore utilisées dans le traitement de l'eau potable (2004 [26]).

On ne peut pas établir de recommandation de prophylaxie primaire (Yeni 2006 [97]).

Un cas de cryptosporidiose pulmonaire, rare complication de l'infection intestinale, est rapporté chez une femme sidéenne et toxicomane avec un taux de lymphocytes CD4 à 9 par mm<sup>3</sup> (Dupont, Bougnoux *et al.* 1996 [164]).

## Microsporidiose

Chez l'homme, plusieurs genres ont été identifiés : Encephalitozoon et Enterocytozoon sont les plus courants et sont responsables de diarrhée chez les patients infectés par le VIH.

Au cours du sida, elle atteint principalement les sujets très immunodéprimés, dont le taux de lymphocytes CD4 sanguin est inférieur à 50 par mm<sup>3</sup>. En Europe et en Amérique du Nord, des taux d'infection atteignant 30% ont été observés chez des sujets atteints du sida et présentant une diarrhée chronique (2005 [36]).

Cliniquement, cette protozoose est responsable de diarrhées d'importance variable avec nausées, vomissements et perte de poids importante.

Le diagnostic de microsporidiose est obtenu par la mise en évidence des spores par l'examen microscopique des frottis fécaux, du liquide biliaire ou duodénal, après coloration par le trichrome ou l'Uvitex 2B, ou un marquage par un anticorps monoclonal fluorescent. Une recherche histologique peut être réalisée sur une biopsie du duodénum ou des voies biliaires. Le diagnostic d'espèce est réalisé par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) spécifique ou microscopie électronique (2001 [11]).

Le traitement disponible est :

- la fumagilline pour Enterocytozoon bienensii à raison de 20 mg trois fois par jour pendant 14 jours qui nécessite une surveillance hématologique étroite en raison de sa toxicité au niveau de certaines lignées sanguines (thrombopénie, leuconéutropénie) (Molina, Tourneur *et al.* 2002 [269]) ;
- l'albendazole pour Encephalitozoon intestinalis, à la posologie de 400 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines (Yeni 2006 [97]).

## Isosporose

L'isosporose est une coccidiose intestinale affectant plus particulièrement les sujets immunodéprimés en zones tropicales et subtropicales. *Isospora belli* est l'unique espèce en cause. C'est un protozoaire invasif qui parasite seulement l'homme. Il siège au niveau du duodéno-jéjunum. La transmission se fait par ingestion des oocystes émis dans les selles.

Cliniquement, l'isosporose entraîne des diarrhées non sanglantes avec céphalées, fièvre, douleurs abdominales, déshydratation, perte de poids, hyperéosinophilie sanguine inconstante. Des cas d'isosporose extra-intestinale ont été rapportés chez des patients atteints de sida (atteinte des ganglions mésentériques et médiastinaux, rate, foie, sinus, cholédoque).

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'oocystes dans les selles après concentration (technique de Junod) et/ou sur l'examen du liquide d'aspiration duodénale et sur l'examen anatomo-pathologique des biopsies duodénales recueillies lors d'une endoscopie digestive haute. Celles-ci permettent d'affirmer le rôle pathogène du parasite : elles montrent une atrophie villositaire et, de manière inconstante, des parasites dans les cellules épithéliales après colorations standards. La diarrhée chronique de l'isosporose est une diarrhée par malabsorption intestinale.

Le traitement repose sur le cotrimoxazole prescrit à la dose de 4 comprimés par jour pendant 10 jours suivi par un traitement prophylactique de 1 comprimé trois fois par semaine. Le nitazoxanide peut être prescrit à la dose de 2 comprimés à 500 mg par jour pendant sept jours. L'isosporese est une maladie à transmission féco-orale et sa prévention est celle du péril fécal (2005 [37]).

### 3. Infections virales

La prévalence des infections à cytomégalo virus et à Herpes simplex virus de types 1 et 2 chez des femmes infectées par le VIH ou très à risque de contracter la maladie est de 2 à 30 fois supérieure à la prévalence observée dans la population générale. De même, la prévalence d'ADN de papillomavirus humain dans les sécrétions cervico-vaginales est supérieure à 50%.

Les facteurs de risque associés à ces infections virales sont : les comportements à risque (consommation de drogues, prostitution), le bas niveau socio-économique, l'origine afro-américaine (Stover, Smith *et al.* 2003 [344]).

#### Infection à Papillomavirus humain (HPV)

A côté des *dysplasies cervicales* et du *cancer du col de l'utérus*, le papillomavirus humain est associé au cancer de l'anus précédé cliniquement par l'apparition locale de condylomes. Devant tout condylome, une étude histologique s'impose, à la recherche d'une dysplasie.

#### *Dysplasie anale*

On connaît actuellement peu de choses sur l'histoire naturelle de l'infection à papillomavirus au niveau anal chez la femme. Aucune étude longitudinale n'a encore été rapportée.

Au niveau histopathologique, la dysplasie anale correspond à l'incapacité de l'épithélium pavimenteux stratifié anal à atteindre une maturité complète indépendamment de tout stimulus inflammatoire (ce dernier peut être parfois responsable d'un renouvellement cellulaire accéléré et d'une apparence morphologique immature). Une étape nécessaire mais non suffisante pour l'induction de la dysplasie est l'infection de l'épithélium anal par des papillomavirus humains à haut risque (HPV 12, 16 ou 18). Les protéines E6 et E7 de ces différentes souches de HPV interagissent avec les gènes p53 pour produire un dysfonctionnement du rôle protecteur normal de la protéine p53, facilitant les phénomènes de carcinogenèse. La dysplasie est considérée comme une lésion précancéreuse mais la fréquence et la vitesse à laquelle elle se transforme en carcinome épidermoïde invasif ne sont pas encore connues actuellement.

Une étude sur 251 femmes séropositives pour le VIH et 68 femmes non contaminées portant sur la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) de papillomavirus humain au niveau anal par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et par la technique d'hybridation moléculaire (Hybrid Capture) a été positive chez plus de 76% des femmes atteintes par le VIH/sida. De plus, la prévalence du HPV au niveau anal était plus grande qu'au niveau du col de l'utérus, à la fois chez les femmes séropositives et chez les femmes séronégatives (Palefsky, Holly *et al.*

2001 [287]) présentant des risques élevés de contamination. Des anomalies de la cytologie anale et des lésions intraépithéliales squameuses ont été retrouvées chez plus de 26% des femmes contaminées par le VIH.

Des facteurs de risque ont été identifiés. Il s'agit :

- d'un taux faible de lymphocytes CD4, inférieur à 200 cellules par mm<sup>3</sup> pour certaines études (Palefsky, Holly *et al.* 2001 [287]; Palefsky, Holly *et al.* 1998 [288]), inférieur à 500 par mm<sup>3</sup> pour d'autres (Durante, Williams *et al.* 2003 [166]) ;
- de l'augmentation de la charge virale du VIH, et de l'association d'une cytologie cervicale utérine anormale (Holly, Ralston *et al.* 2001 [218]) ;
- de rapports anaux, suggérant la possibilité d'une transmission sexuelle du papillomavirus (Moscicki, Hills *et al.* 1999 [274]) ;
- d'un jeune âge (Ho, Bierman *et al.* 1998 [215]), de l'origine caucasioïde et des antécédents de prise d'antirétroviraux (zidovudine) (Palefsky, Holly *et al.* 2001 [287]).

Cliniquement : Les patients atteints par l'infection à papillomavirus peuvent se plaindre de démangeaisons anales ou d'inconfort mais le plus souvent ils sont asymptomatiques.

En ce qui concerne le diagnostic, la sensibilité du test de Pap anal semble être la même qu'au niveau du col utérin, bien que le grade cytopathologique de la dysplasie ne soit pas parfaitement corrélé à l'histologie (Palefsky, Holly *et al.* 1997 [286]).

Traitement : En cas de dysplasie de haut grade, les lésions doivent être détruites chirurgicalement, d'autant plus fréquemment que le sujet est immuno-déprimé et présente une charge virale VIH élevée.

## *Cancer de l'anus*

Le risque de développer un cancer invasif de l'anus est très élevé chez les sujets porteurs du VIH/sida. ***L'incidence du cancer anal a fortement augmenté au cours des dernières décennies, notamment chez les femmes*** et chez les homosexuels, en raison d'un changement au niveau des pratiques sexuelles avec des contacts sexuels anaux réceptifs. L'infection anale au HPV est probablement transmise surtout par voie sexuelle, mais la possibilité de transmission par des doigts ou des objets contaminés n'est pas exclue (Palefsky 1996).

La forte proportion de cancer de l'anus chez les patientes infectées par le HPV suggère que l'infection à papillomavirus humain est une condition nécessaire à son développement comme pour le cancer du col de l'utérus. Dans la plupart des cancers invasifs, l'ADN viral est le plus souvent intégré dans le génome de la cellule hôte, et demeure à l'état épisomal. Cependant, le mécanisme d'action du virus reste peu clair et la place des co-facteurs non viraux de plus en plus importante.

Certains facteurs de risque sont identifiés :

- des conditions socio-économiques défavorables et la multiplicité des partenaires occasionnels ;
- le tabac ;
- les infections locales par d'autres agents viraux tels que l'herpès virus de type 2 ;

- le rôle de l'altération de l'immunité tissulaire est à prendre en considération : l'infestation par le HPV induit une stimulation des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes, dans la muqueuse anale. La densité de ces cellules augmente et s'accompagne, sur le plan phénotypique, d'un développement de lésions bénignes appelées « condylomes ». Les condylomes peuvent prendre différentes formes cliniques et peuvent constituer des états précancéreux {, 2006 #2854}.

L'augmentation de l'incidence du cancer anal chez la femme semble être la conséquence d'une exposition plus importante aux facteurs de risques identifiés que sont le tabagisme, la sodomie, l'infection à HPV, le nombre de partenaires sexuels (Daling, Madeleine *et al.* 2004 [153]).

Cliniquement, les symptômes sont très peu caractéristiques, peuvent varier d'un jour à l'autre mais sont chroniques et ont plutôt tendance à s'aggraver.

- Il peut s'agir de petits saignements, avec du sang sur le papier ou des sécrétions séro-sanglantes tachant les sous-vêtements.
- Les douleurs sont peu intenses ; les patients se plaignent plutôt de lourdeurs ou de démangeaisons.
- Des troubles du transit sont fréquents avec des phases de constipation suivies d'épisodes diarrhéiques.

En ce qui concerne le diagnostic :

Il est fait par l'examen visuel de l'anus mais le cancer peut revêtir plusieurs formes de diagnostic plus ou moins facile. Le médecin examine l'anus, fait un toucher rectal et pratique une anoscopie avec un petit spéculum pour voir la partie interne du canal anal. Le cancer peut apparaître comme un bourgeonnement externe, plus ou moins ulcéré. Le diagnostic doit impérativement être confirmé par une biopsie.

L'anoscopie haute résolution permet de visualiser des lésions maculeuses dont le signe pathognomonique est un piqueté vasculaire au sein d'une nappe blanche bien limitée (2003 [102]).



Photo n°18 : Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade de l'anus (2005 [45])

Le traitement repose pour les formes limitées sur la radiothérapie et pour les formes étendues sur une association radio-chimiothérapique et/ou chirurgicale.

## Infection à cytomégalovirus (CMV)

### *Signes cliniques et diagnostic*

L'infection à cytomégalovirus est très fréquente au cours du sida chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 50 cellules par mm<sup>3</sup>.

Les symptômes habituels :

- L'infection à cytomégalovirus chez les patients contaminés par le VIH/sida se manifeste dans 80 % des cas sous forme de rétinite avec une vision trouble, des corps flottants et des points lumineux dans le champ visuel. (Mesaric, Lisic *et al.* 2005 [263]).
- D'autres formes sont possibles avec atteintes :
  - digestives (oesophagite, gastroduodénite, colite) ;
  - neurologiques (encéphalite, ventriculite, myéloradiculite, névrite) ;
  - hépatiques, spléniques, pancréatiques ou surrénaliennes.

La mise en évidence de modifications cytopathologiques ou l'isolement du virus à partir de biopsies appropriées est nécessaire pour confirmer le diagnostic au niveau de ces autres sites.

Le diagnostic dans le cas de la forme la plus habituelle de rétinite repose sur l'examen du fond d'œil associé à l'angiographie qui met en évidence une nécrose hémorragique débutant à la périphérie de la rétine et évoluant de façon centripète.



Photo n°18 : *rétinite à cytomégalovirus* (2000 [8])

Le cytomégalovirus est excrété dans le sperme, les sécrétions cervicales et la salive. L'excrétion de cytomégalovirus dans les sécrétions vaginales de femmes infectées par le VIH1 est très fréquente. Avec la méthode de PCR ou réaction en chaîne de la polymérase, l'ADN de cytomégalovirus a été détecté dans 59% des cas sur un échantillon de 311 femmes infectées par le VIH. Il existe donc un risque élevé de transmission aux partenaires sexuels ainsi qu'au nouveau-né lors de l'accouchement (Mostad, Kreiss *et al.* 1999 [276]).

Une association entre le taux d'ARN du virus VIH-1 et l'ADN du cytomégalovirus a été rapportée dans le liquide cervico-vaginal de 33 femmes. Parallèlement un taux élevé de cytokines (interleukine-1 beta et interleukine-8) a été retrouvé comparativement aux femmes chez lesquelles on ne retrouvait pas d'ADN de CMV dans le liquide cervico-vaginal. Ces constatations laissent supposer que le cytomégalovirus induirait un état proinflammatoire dans le tractus génital favorisant la réplication du VIH-1 (Lurain, Robert *et al.* 2004 [244]).

Les femmes infectées par le VIH pour lesquelles le résultat d'une sérologie anti-cytomégalovirique est positif et qui ont une numération lymphocytaire CD4 inférieure à 50 cellules par mm<sup>3</sup> sont susceptibles de développer une maladie à CMV (rétinite, pneumonie, colite, infections disséminées). A ce stade, une prophylaxie par ganciclovir peut être proposée. De même, l'examen du fond d'œil par un ophtalmologiste est recommandé pour les patients qui ont une numération lymphocytaire inférieure à 50 cellules par mm<sup>3</sup> (Québec 2001 [91]).

## Traitement

Le traitement d'attaque repose sur une des molécules suivantes par voie intraveineuse :

- ganciclovir 5 mg/kg deux fois par jour pendant trois semaines ;
- cidofovir 5 mg/kg par semaine pendant deux semaines.

Il sera suivi d'un traitement d'entretien, théoriquement à vie, avec par voie intraveineuse l'une des molécules suivantes :

- foscarnet (90 mg/kg/j), ganciclovir (5 mg/kg/j), ou cidofovir (5 mg/kg/ 2 semaines) ;
- valganciclovir 900 mg per os, une fois par jour, constitue une alternative.

Ce traitement d'entretien pourra être suspendu chez les patients sous traitement antirétroviral avec une stabilité de la charge virale et un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, en effectuant bien sûr une surveillance biologique régulière.

## Infections à virus Varicelle-zona (VZV)

### *Signes cliniques et diagnostic*

Le zona est une ganglio-radiculite aiguë due à la réactivation du virus zona-varicelle resté latent dans les ganglions nerveux. Il est classiquement associé à une dépression de l'immunité cellulaire et l'augmentation de sa fréquence chez les malades infectés par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est maintenant bien connue.

Le zona multimétamérique entre dans les critères de définition du syndrome d'immunodéficience acquise des « Centers for Disease Control ».

Cliniquement, au niveau de la peau apparaît une éruption vésiculaire évoluant par poussée et associée à des douleurs très sévères le long des nerfs infectés. L'évolution est marquée par la survenue de complications neurologiques, encéphalite notamment.

Le diagnostic sérologique du zona demeure un élément primordial dès que l'on a un doute sur l'origine de cette éruption, montrant une remontée rapide et souvent importante des anticorps anti-virus zona-varicelle.

### *Traitement*

Le traitement curatif varie en fonction du taux de CD4.

- *Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> :*
  - aciclovir intraveineux à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours ;
  - aciclovir intraveineux à la posologie de 15 mg/kg toutes les 8 heures pendant 21 jours, voire plus en cas d'atteintes viscérales, notamment neurologiques.

Le traitement ou le relais précoce, per os, par le valaciclovir n'est envisageable chez ces patients qu'en cas de manifestations peu sévères et de réelles difficultés de mise en place ou de maintien d'une voie veineuse.

- *Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup> :*  
valaciclovir per os à la posologie de 1 g, 3 fois par jour, pour une durée de 10 jours est possible soit d'emblée, soit en relais précoce d'un traitement intraveineux initié compte tenu de la sévérité des lésions (Yeni 2006 [97]).

La prophylaxie secondaire n'est pas recommandée, y compris chez les patients très immunodéprimés (CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>) (Yeni 2006 [97]).

La prophylaxie primaire chez les sujets sans antécédent de varicelle qui ont eu un contact proche avec une personne atteinte de varicelle ou de zona dépend de l'état d'immunodépression et du type d'exposition (Yeni 2006 [97]).

## Infections à virus Herpes simplex (HSV)

### *Signes cliniques*

Les virus Herpes simplex (HSV 1 et HSV 2) déterminent des lésions cutanées et muqueuses sévères et récidivantes (ulcérations orales, génitales, rectales) ou des encéphalites. Après la primo-infection, ces virus demeurent latents dans les neurones des ganglions nerveux sensitifs et autonomes.

Lorsque l'immunité est très faible, ces lésions peuvent être de grandes dimensions, très douloureuses et persistantes. L'herpès chronique est considéré comme une des infections opportunistes du SIDA.

Une des formes cliniques de l'infection à HSV chez un patient sidéen est l'atteinte oesophagienne qui est toujours très douloureuse avec des brûlures rétro-sternales et une odynophagie. Il existe souvent associées des lésions oro-pharyngées.

- L'examen radiologique en double contraste met rarement en évidence des vésicules.
- La mucographie peut montrer des lésions au stade d'ulcère superficiel : ulcérations punctiformes multiples, dispersées sur une muqueuse saine parfois entourées d'un halo radio-transparent. Ces ulcères peuvent prendre un aspect linéaire ou stellaire, ils prédominent au tiers moyen de l'oesophage. L'existence de pseudo-membranes à un stade tardif donne parfois un aspect nodulaire.

### *Traitement*

Le traitement curatif varie en fonction du taux de lymphocytes (Yeni 2006 [97]).

- *Lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> :*
  - aciclovir par voie intraveineuse est prescrit de façon préférentielle ;
  - le recours au valaciclovir est licite dans les formes cutanéomuqueuses non sévères et vues tôt.
- *Lorsque les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> :*
  - valaciclovir, 500 mg 2 fois par jour ;
  - aciclovir par voie intraveineuse, 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 8 jours dans les formes particulièrement sévères.

La prophylaxie secondaire :

- Elle est indiquée en cas de lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient avec des lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>) ou fréquemment récidivantes (plus de 4 à 6 épisodes par an) ou chroniques.
- Cette prophylaxie secondaire fait appel au valaciclovir per os, 500 mg 2 fois par jour. Elle peut être prolongée si elle apporte un bénéfice (Yeni 2006 [97]).

La prophylaxie primaire n'est recommandée dans aucune situation (Yeni 2006 [97]).

## Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

### *Signes cliniques et diagnostic*

La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une affection démyélinisante du système nerveux central causée par un polyomavirus appelé virus JC (Jakob-Creutzfeldt). Elle survient très majoritairement chez des patients non traités, voire non dépistés, dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 100 par mm<sup>3</sup>.

Cliniquement, il s'agit d'une encéphalite d'origine virale pouvant associer des troubles de la vue, une paralysie et une démence. Cette infection est provoquée par la réactivation du polyomavirus JC dans un contexte d'immunodépression humorale (Malkoun, Vidry *et al.* 2006 [251]).

La LEMP laisse les personnes survivantes atteintes de séquelles neurologiques particulièrement dévastatrices. L'affinité du polyomavirus JC et sa virulence à l'égard du système nerveux central (SNC), bien qu'elles soient des données essentielles à la compréhension de cette maladie, ne sont pas connues. Cependant, il semble que le virus puisse se fixer de manière non spécifique à la surface de divers leucocytes, facilitant ainsi son transport vers le SNC.

Au début de l'épidémie de sida près de 5 % des personnes infectées par le VIH développaient une LEMP, et son incidence n'a pas diminué depuis l'apparition des multithérapies. Ainsi, parmi les 700 personnes souffrant d'une atteinte neurologique au sein de la cohorte italienne NeuroAIDS 2000-2002, la LEMP représente la troisième cause de désordres neurologiques, derrière la toxoplasmose cérébrale et l'encéphalopathie à VIH.

Pour établir le diagnostic de LEMP :

- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) met en évidence des images confluentes hypo-intenses de la substance blanche en T1, hyper-intenses en T2 ou FLAIR, sans effet de masse, ne prenant pas le contraste ;



Photo n°19 : IRM de Leucoencéphalopathie multifocale progressive { #3921 } ;

- dans un contexte clinique et neuroradiologique évocateur, la détection du génome du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) est la procédure de choix pour retenir le diagnostic de LEMP. Malheureusement, la sensibilité de cette technique reste inférieure à 75%, notamment au début de la phase clinique. Il serait donc souhaitable de considérer les personnes présentant les symptômes cliniques et neuroradiologiques d'une LEMP comme systématiquement atteintes par cette infection opportuniste (Gasnault and Taoufik 2006 [189]).

## Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique contre le polyomavirus JC, pourtant plusieurs molécules ont été testées.

- C'est le cas du topotécan, sur lequel de nombreux espoirs étaient fondés, avant qu'une étude pilote portant sur 11 personnes ne montre son efficacité que chez trois d'entre elles (Royal, Dupont *et al.* 2003 [308]).
- De même, une métaanalyse internationale a montré l'absence de bénéfice sur la LEMP du cidofovir, le dernier en date des agents antiviraux testés contre le virus JC, qui ne devrait donc plus être proposé dans cette indication (Yeni 2006 [97]).

La combinaison de plusieurs antirétroviraux constitue donc actuellement la seule arme thérapeutique réellement efficace contre la LEMP, arme indirecte puisque c'est en restaurant l'immunité que les multithérapies augmentent le nombre de lymphocytes CD4 spécifiques du polyomavirus JC, empêchant ainsi sa réplication dans le SNC. De fait, chez les personnes atteintes d'une LEMP, le taux de survie à un an est passé de 10 % avant l'avènement des multithérapies, à 50 % après. Il reste de nombreuses questions quant au rôle des antirétroviraux dans le traitement de la LEMP. L'optimisation d'une multithérapie, dans le sens de l'utilisation de médicaments présentant une meilleure pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique, est une option légitime, à défaut d'être prouvée, de la prise en charge des personnes atteintes de cette encéphalite (UP 2005 [96]).

### **4. Infections fongiques**

#### **Candidose oesophagienne**

La symptomatologie peut être variée mais n'est pas spécifique de l'oesophagite à candida :

- dysphagie ;
- odynophagie ;
- douleurs rétro-sternales ;
- épigastralgies ;
- régurgitations.

En ce qui concerne le diagnostic l'endoscopie oesophagienne montre des mottes blanchâtres de taille variable, plus ou moins organisées en bandes longitudinales dans l'axe de l'oesophage (2003 [23]).



Photo n°20 : *Candidose oesophagienne*  
Collections: Pr. Pierre Aubry, I.M.T.S.S.A. Le Pharo (Marseille), B-A Gaüzère  
©copyright BAG 2001-2005 (2003 [25])

Le traitement comprendra du Fluconazole, 200 mg le premier jour puis 100 mg/j per os pendant 10-15 jours.

## Cryptococcose

L'agent pathogène responsable de la cryptococcose est *Cryptococcus neoformans*, champignon ubiquitaire que l'on trouve généralement dans les excréments d'oiseaux (notamment des pigeons), dans le sol, dans les fruits et les légumes. La cryptococcose survient, selon les régions, chez 2 à 30% des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine, principal facteur favorisant l'infection. C'est une infection typiquement opportuniste chez les malades atteints du sida, qui survient à un stade de déficit immunitaire profond.

L'introduction des trithérapies antirétrovirales a diminué son incidence. En France, la cryptococcose est observée chez des patients en échappement virologique ou chez les patients ignorant leur séropositivité (environ 100 cas par an). Dans les pays où les trithérapies ne sont pas utilisées, comme en Afrique et en Asie du Sud-Est, elle est au deuxième rang des infections opportunistes fatales chez les personnes atteintes du sida(2005 [38]).

La contamination se fait :

- par inhalation ;
- par inoculation directe au niveau de blessures cutanées pouvant provoquer des lésions à type de panaris ou de cellulite, voire une dissémination en cas d'immunodépression. De rares cas ont été rapportés après nettoyage de surfaces très contaminées par des fientes de pigeons, le contact étroit avec de tels oiseaux est donc déconseillé pour les personnes immunodéprimées.

Les symptômes retrouvés sont les suivants :

- dans 80% des cas, on a une méningo-encéphalite disséminée. Des céphalées et une fièvre modérée surviennent chez plus de 70% des malades tandis que vertiges, irritabilité, troubles de l'idéation, crises convulsives, obnubilation voire coma, paralysie d'un nerf crânien, déficit moteur peuvent apparaître dans 20 à 50% des cas. La brièveté de l'évolution des symptômes et des signes d'hypertension intracrânienne sont de mauvais pronostic. En l'absence de traitement, l'évolution vers l'aggravation et la mort est inéluctable. En cas de traitement, la mortalité précoce reste encore de l'ordre de 20%.
- dans 20% des cas on note une pneumopathie se manifestant par des signes non spécifiques (toux, vague douleur thoracique et fièvre modérée) (Lortholary, Nunez *et al.* 2004 [241]).

Des lésions cutanées, conséquence d'une dissémination de la levure dans le sang, peuvent apparaître sous forme de papules indolores, pouvant s'ulcérer (Mehrabi, Bagheri *et al.* 2005 [262]). Une localisation au niveau de la langue a été retrouvée lors de l'autopsie de patients sidéens décédés (de Faria, Vargas *et al.* 2005 [155]).

Le cas d'une femme de 42 ans, séropositive pour le VIH avec un taux de lymphocytes CD4 de 98 cellules par mm<sup>3</sup> est rapporté pour la localisation nasale de *Cryptococcus neoformans* responsable d'une épistaxis et d'une tuméfaction cutanée du nez (Ehouo, Yotio *et al.* 2005 [169]).

Une autre observation décrit en France une co-infection histoplasmosse-cryptococcose chez une femme d'origine africaine infectée par le VIH (Ferry, Ponceau *et al.* 2005 [179]).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct après coloration à l'encre de chine ou par culture mais avant tout par la présence de l'antigène cryptococcique dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang.

Un traitement antifongique (itraconazole, fluconazole, et potentiellement kétoconazole) pendant plusieurs semaines doit être mis en oeuvre. En cas d'hypertension intracrânienne, des ponctions lombaires évacuatrices sont également effectuées. L'amélioration clinique est généralement lente, de une à deux semaines, et la rémission n'est obtenue qu'après au moins six semaines de traitement d'attaque. Des séquelles peuvent persister après guérison si un nerf crânien a été touché (surdité, cécité).

Un traitement prophylactique des rechutes est systématique chez les patients atteints du sida tant qu'une reconstitution immunitaire franche et stable n'a pas été obtenue par les traitements antirétroviraux (2005 [105]).

## **Mucormyose**

La mucormyose est rare lors de l'infection à VIH.

Des facteurs de risque ont été identifiés. Il s'agit d'un taux bas de cellules lymphocytes CD4, d'une neutropénie, de l'utilisation de drogues par voie intraveineuse.

L'infection peut se développer insidieusement ou au contraire progresser rapidement avec une évolution fulminante (Moraru and Grossman 2000 [271]).

Un cas de mucormyose cutanée au niveau d'un cathéter veineux est présenté chez une femme de 34 ans infectée par le VIH. Le traitement a comporté de l'amphotéricine B et un débridement chirurgical (Perez-Uribe, Molina de Soschin *et al.* 2005 [292]).

## 5. Infections bactériennes

Les infections bactériennes sont une cause fréquente de morbidité chez les patients infectés par le VIH, avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale (Caiaffa, Graham *et al.* 1993 [131]).

### Pneumonies bactériennes

Les pneumopathies bactériennes récidivantes constituent un critère de sida depuis 1993. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est le premier agent infectieux en cause. Les autres germes les plus fréquemment rencontrés sont *Haemophilus influenzae* (souches non typables) (Yeni 2006 [97]) puis *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae* (Salami, Olatunji *et al.* 2006 [312]). L'incidence des infections à pneumocoque, chez les patients malades du sida, est 100 fois supérieure à celle de la population générale (Caiaffa, Graham *et al.* 1993 [131]). Chez ces patients, les pneumopathies sont souvent sévères, pouvant se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë, de bactériémies, voire de méningites.

Une étude américaine a mis en évidence certains facteurs de risque (Gebo, Moore *et al.* 1996 [190]):

- un âge supérieur à 65 ans ;
- l'origine afro-américaine ;
- l'utilisation de drogues par voie intraveineuse ;
- l'intoxication alcoolique ou tabagique ;
- le stade sida ou un taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 500/mm<sup>3</sup>.

Cliniquement, on retrouve les signes classiques :

- la fièvre ;
- la toux ;
- des expectorations ;
- des douleurs respiratoires.

Le traitement initial des pneumopathies bactériennes doit cibler les principaux germes responsables, en particulier le pneumocoque et *Hæmophilus influenzae*. Les recommandations émanant de la conférence de consensus récente sur le traitement des infections respiratoires basses sont applicables aux patients infectés par le VIH et amènent à proposer en première intention un traitement par la ceftriaxone ou l'amoxicilline-acide clavulanique (française 2006 [74]). L'association à un macrolide peut s'envisager en cas de pneumopathie sévère pour couvrir une légionellose (dont le traitement de référence est l'association érythromycine/rifampicine). L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchie, compte tenu du risque d'abâtardir sans la traiter une tuberculose pulmonaire. Une réévaluation à 48-72 heures permettra de cibler l'antibiothérapie sur le germe en cause (Yeni 2006 [97]).

En ce qui concerne la prévention, plusieurs moyens sont envisageables (Yeni 2006 [97]):

- le meilleur moyen de prévenir les récives est d'instaurer un traitement antirétroviral actif ;
- l'arrêt du tabagisme doit être activement encouragé ;

- la vaccination antipneumococcique est recommandée. Deux vaccins antipneumococciques sont actuellement commercialisés : le vaccin polysaccharidique à 23 valences, qui a une efficacité de 70% dans la population générale, mais qui n'induit pas de mémoire immunitaire, et le vaccin conjugué à 7 valences (incluant les principaux sérotypes résistants à la pénicilline), qui a une meilleure immunogénicité chez les jeunes enfants et qui permet d'induire une réponse immunitaire mémoire ;
- la vaccination antigrippale est recommandée principalement pour prévenir une surinfection bactérienne en période de grippe ;
- l'efficacité préventive du cotrimoxazole ou des macrolides (clarithromycine quotidienne ou azithromycine hebdomadaire) vis-à-vis des infections bactériennes a été indirectement démontrée dans des études de prophylaxie. Cependant, l'utilisation large de ces médicaments augmente le risque d'acquisition de souches résistantes aux antibiotiques. De ce fait, ces molécules ne doivent pas être prescrites pour la prophylaxie des infections respiratoires à pyogènes, mais seulement dans leurs indications respectives en prophylaxie des infections opportunistes.

## Tuberculose

La tuberculose, dont l'agent est *Mycobacterium tuberculosis*, est due chez les sujets infectés par le VIH soit :

- à la réactivation d'une infection tuberculeuse latente ;
- à une nouvelle infection évoluant rapidement vers une maladie active (tuberculose primitive progressive) ;
- à des épisodes secondaires d'une réinfection.
- Depuis 1996, on observe une diminution importante du nombre de cas de tuberculose chez les patients contaminés par le VIH ayant accès aux antirétroviraux. La situation est différente dans les pays en voie de développement où l'on assiste à une progression rapide du nombre de cas de tuberculose.

Une étude réalisée en Tanzanie sur une cohorte de 1078 femmes enceintes infectées par le VIH-1 pour évaluer le rôle de suppléments vitaminiques sur l'évolutivité de l'infection et sur le pronostic fœtal a montré que le risque de développer une tuberculose était associé :

- à un faible taux de lymphocytes CD4 (pour un taux inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>, le risque est multiplié par 4,44 par rapport à un taux de lymphocytes CD4 de 500 par mm<sup>3</sup>);
- à une coinfection avec d'autres agents pathogènes ;
- à des carences nutritionnelles ;
- à une charge virale élevée (Venkatesh, Bosch *et al.* 2005 [359]).

Cliniquement on peut avoir :

- une localisation pulmonaire chez 70 à 90% des patients, avec à la radiographie pulmonaire des infiltrats, des foyers alvéolaires, une miliaire, voire une caverne ;
- des formes extra-pulmonaires avec lymphadénite, atteinte du système nerveux central, lésions cutanées et bactériémie.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de *Mycobacterium tuberculosis* à l'examen direct ou en culture.

La durée minimale du traitement est de 6 mois, mais si la réponse clinique ou bactériologique est lente, le traitement sera prescrit pour une période de 9 mois ou pendant 4 mois après

négativation des cultures. En l'absence de résistance, le traitement associe l'isoniazide (300 mg par jour) à la rifampicine (600 mg par jour) ou la rifabutine (150 mg par jour), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et l'éthambutol (15 mg/kg/j) pendant deux mois, puis l'isoniazide et la rifampicine (ou la rifabutine) pendant 4 à 7 mois. Si on a établi une résistance à l'isoniazide, on recommande l'association rifampicine-pyrazinamide-éthambutol. En cas de résistance à la rifampicine, le traitement recommandé est la combinaison isoniazide-pyrazinamide-éthambutol pendant 18 à 24 mois. La rifabutine pourra remplacer la rifampicine pour les patients sous antiprotéases; l'indinavir et le nelfinavir sont préférables car leur pharmacocinétique est plus fiable. Un traitement d'entretien n'est pas recommandé.

Des réactions paradoxales (fièvre, aggravation des infiltrats pulmonaires, nouveaux épanchements pleuraux avec ascite et lymphadénopathie périphérique et médiastinale) peuvent survenir chez les sujets qui prennent conjointement des antituberculeux et des antirétroviraux. Ces réactions se résolvent spontanément en général et durent entre 10 et 40 jours. Dans certains cas, il faut prescrire des corticostéroïdes (2001 [9]).

## **Mycobactérioses atypiques**

Les mycobactéries atypiques associées à l'infection à VIH sont *Mycobacterium avium* intracellulaire, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium xenopi*.

L'infection à *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAC) est la plus fréquente. Il s'agit du germe le plus fréquemment isolé lors des infections bactériennes associées au sida, avec une incidence variant entre 50 et 98% selon les publications.

Les manifestations cliniques courantes d'une infection disséminée due à *Mycobacterium avium*, chez les patients qui ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50 cellules par mm<sup>3</sup> sont la fièvre, les sueurs nocturnes, l'amaigrissement, la diarrhée et l'anémie.

Le diagnostic est fait par la mise en évidence de l'agent pathogène au niveau des hémocultures ou des aspirats de moelle osseuse. L'isolement à partir des sécrétions respiratoires ou des selles objective une infection disséminée.

Le traitement repose sur la trithérapie associant clarithromycine (500 mg deux fois par jour) à éthambutol (15 mg/kg/jour) et rifabutine (150 mg deux fois par jour) qui sera poursuivie comme traitement d'entretien.

Une observation rapporte, en Argentine, le cas d'une femme atteinte du sida et présentant une mycobactériose disséminée à *Mycobacterium bovis*, résistante à la rifampicine et à la pyrazinamide qui fut traitée par isoniazide, éthambutol et ofloxacine avec une bonne évolution (Valerga, Viola *et al.* 2005 [357]).

## 6. Cancers

### Epidémiologie

Si la mise à disposition des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART) a profondément transformé le pronostic des patients infectés par le VIH, en réduisant le nombre d'infections opportunistes ainsi que leur gravité, mais aussi en augmentant significativement la survie des personnes atteintes, les pathologies tumorales malignes représentent un nouveau défi dans la prise en charge de ces sujets. Celles-ci sont en effet devenues une des principales causes de morbidité et de mortalité des sujets infectés par le VIH.

- Plusieurs types de cancers sont associés à l'immunodépression induite par l'infection à VIH (Biggar and Rabkin 1996 [120]) (DeMario and Liebowitz 1998 [156]). Ils ont été vite reconnus comme étant des cancers définissant l'apparition de la phase sida chez les personnes vivant avec le VIH. Ils sont dits « **classant sida** » dans la classification des CDC (CDC 1992 [60]) au même titre que certains types d'infections opportunistes. Il s'agit du **sarcome de Kaposi, des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) et du cancer du col de l'utérus** (Ancelle-Park 1993 [111]).
- Par opposition, on regroupe sous le terme de cancers « **non classant sida** » les tumeurs malignes qui sont liées au VIH c'est-à-dire dont l'incidence est accrue chez les personnes séropositives par rapport à la population générale. Ils se caractérisent par une présentation clinique initiale plus agressive et une évolution plus mauvaise que dans la population générale (Spano, Carcelain *et al.* 2006 [336]).

L'enquête Mortalité 2000 avait pour objectif de décrire la répartition des causes de décès survenus en 2000 en France chez les adultes infectés par le VIH et les caractéristiques des personnes décédées (Lewden, Salmon *et al.* 2005 [238]; ISPED [77]). Sur 964 personnes, 269 sont mortes d'un cancer, soit 28% :

- 55 % des cancers étaient classant sida, dont :
  - 29 % de lymphomes non hodgkiniens et 10 % de lymphomes cérébraux primitifs (Bergmann, Kuchelmeister *et al.* 1993 [117]);
  - 15 % de maladie de Kaposi ;
  - 1,5 % de cancer du col de l'utérus.
- les 45 % restant non classant se répartissaient de la façon suivante :
  - 19% de cancer du poumon ;
  - 7% de cancer du foie ;
  - 3% de cancers digestifs ;
  - 2% de cancer de l'anus ;
  - 1,5% de tumeurs de l'encéphale et 5,5 % d'autres localisations du système nerveux ;
  - 6,5% de « cancers du sang » dont 4,5 % de lymphome de Hodgkin.

Une nouvelle enquête « Mortalité 2005 » (2005 [41]; May, Salmon *et al.* 2005 [257]) a été initiée pour étudier la distribution des causes initiales de décès en 2005 des adultes infectés par le VIH en France, et en particulier la part et la nature des pathologies « classant sida », des infections « non classant sida », des cancers, des hépatites, des maladies cardio-vasculaires, des complications des traitements antirétroviraux et d'éventuelles pathologies émergentes. Secondairement cette enquête permettra également de décrire l'évolution de la répartition des

causes initiales de décès et des caractéristiques des personnes décédées entre 2000 et 2005, d'évaluer ce qui distingue les patients en fonction de la cause initiale de décès (en 2005), de déterminer les causes associées de décès et enfin d'évaluer la qualité de remplissage des certificats de décès chez les personnes infectées par le VIH (de la détermination de la cause initiale de décès et de l'identification des causes associées). Les premiers résultats de l'enquête ont été publiés dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'Institut de veille sanitaire (InVS) du 28 novembre 2006 et communiqués sous forme de poster à la «14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections» à Los Angeles, en février 2007 (Lewden, May *et al.* 2007 [78]).

Pour déterminer le risque de cancer chez les femmes infectées par le VIH, l'incidence de différentes tumeurs malignes a été étudiée lors de l'étude de la « Women's Interagency HIV Study » (WIHS) et comparée aux données d'un registre de surveillance épidémiologique « United States Surveillance, Epidemiology, and End Results » (SEER). ***Parmi les femmes séropositives, l'incidence de tous les types de cancers était significativement plus élevée que dans la population générale.*** L'incidence des lymphomes non-hodgkiniens était plus basse chez les patientes sous traitement antirétroviral comparée à l'incidence des femmes sans traitement (Hessol, Seaberg *et al.* 2004 [213]).

Une étude a permis de montrer que le risque de développer un sarcome de Kaposi ou un lymphome non hodgkinien augmente avec le niveau d'immunodépression, alors que les risques associés aux cancers non classant paraissent liés au mode de vie (Mbulaiteye, Biggar *et al.* 2003 [258]) comme l'exposition au papillomavirus humain pour le cancer anal ou le tabagisme pour le cancer du poumon (Frisch, Biggar *et al.* 2001 [185]).

### **Cancers « classant sida »**

Ces tumeurs malignes ont en commun, sur le plan étiologique, la caractéristique d'être ***associées et probablement causées par des virus à ADN du groupe herpès (EBV, HHV8) et papillomavirus.*** L'immunodépression cellulaire induite par le VIH favoriserait la persistance et l'oncogénicité de ces agents pathogènes.

Depuis la mise à disposition en 1996 des traitements antirétroviraux hautement actifs, l'incidence des cancers définissant le sida a fortement diminué. Ainsi, l'incidence du sarcome de Kaposi et des lymphomes primitifs du système nerveux central a diminué très nettement depuis 1996 (Clifford, Polesel *et al.* 2005 [139]). On a observé également une diminution, mais moins importante, de l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH). En revanche, l'incidence du cancer invasif du col utérin n'a pas été modifiée par l'introduction des antirétroviraux (2000 [101]). Malgré ces résultats, ***le cancer reste encore la principale cause de décès pour les personnes traitées par antirétroviraux en succès virologique*** (nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 200 par mm<sup>3</sup> et charge virale inférieure à 500 copies par millilitre).

## **Maladie de Kaposi**

**La maladie de Kaposi est la tumeur maligne la plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH** (Goedert 2000 [194]). Son développement est lié à l'infection par l'herpèsvirus humain 8 (HHV8). S'il existe sous des formes indépendantes du virus du sida, il se développe particulièrement chez les individus co-infectés par le VIH et l'HHV8. L'épidémie de sida a donc provoqué une explosion du nombre de cas de sarcomes de Kaposi, notamment dans les régions d'Afrique où l'HHV8 existe de façon endémique.

L'épidémiologie et les modes de transmission du HHV8 sont encore mal connus :

- L'Unité d'épidémiologie et de physiopathologie des virus oncogènes de l'Institut Pasteur, créée en janvier 2001, travaille actuellement sur l'épidémiologie de l'infection par l'herpèsvirus humain 8 et sur sa variabilité génétique (Pasteur 2004 [88]).
- Alors que le virus est classiquement transmis durant les contacts sexuels dans la population homosexuelle masculine, les modes de transmission dans les zones de forte endémie en Afrique semblent principalement la transmission mère-enfant et la transmission d'un enfant à l'autre, principalement par la salive. La transmission hétérosexuelle semble plus rare en zone d'endémie. Par ailleurs, l'existence de nombreux porteurs asymptomatiques pose le problème du dépistage de ce virus dans les dons de sang et surtout lors des dons d'organes.

Les caractéristiques cliniques et histopathologiques de ce type de sarcome sont :

- une prolifération vasculaire néoplasique caractérisée par le développement de nodules cutanés bleu-rougeâtres, siégeant habituellement aux extrémités inférieures, le plus souvent sur les orteils ou les pieds, augmentant lentement en taille et en nombre et pouvant se localiser dans d'autres secteurs ;



Photo n°21 : Sarcome de kaposi de la plante des pieds { #3933 }

- des lésions tumorales mal limitées, infiltrantes, constituées de cellules fusiformes plus ou moins fasciculées ; entre les cellules existent des ébauches de fentes vasculaires pouvant contenir des hématies. Ces fentes sont tapissées de cellules endothéliales volumineuses. Ces lésions sont retrouvées au niveau de la peau et du tissu sous-cutané, mais très souvent des lésions viscérales existent, en particulier pulmonaires (Smith, Lilly *et al.* 1998 [328]).

Plusieurs études de cas présentent différentes localisations du sarcome de Kaposi :

- le cas d'une femme avec une tumeur vulvaire (Macasaet, Duerr *et al.* 1995 [245]) ;
- une série de sept femmes avec un diagnostic de sida et une maladie de Kaposi intra-thoracique (Haramati and Wong 2000 [203]) ;
- douze femmes au stade de sida avec un sarcome de Kaposi cutané, ou viscéral, ou les deux (Cooley, Hirschhorn *et al.* 1996 [144]).



Photo n°22 : *sarcome de Kaposi de la peau à un stade précoce*  
(© H.J. Leu, Pathol. Instit. Univ. Zürich) {, 2006 #3929}



Photo n°23 : *Sarcome de Kaposi à un stade avancé, avec de gros œdèmes dus à une stase lymphatique* (© J.H. Frenkel, Univ. Frankfurt) {, 2006 #3929}

Chez les personnes co-infectées par le VIH et le HHV8, au déficit immunitaire s'ajoute un effet additionnel propre au VIH dans la genèse du sarcome de Kaposi. Dans ce cas plus de la

moitié des personnes infectées par les deux virus développent la maladie (Boue and Lebbe 2003 [124]). Une étude rapporte qu'aux Etats-Unis, la prévalence des anticorps anti-HHV8 est de 4% dans le sérum des femmes infectées par le VIH et 1% développent un sarcome de Kaposi (Kedes, Ganem *et al.* 1997 [227]).

***La maladie de Kaposi touche préférentiellement les hommes***, suggérant peut-être le rôle des hormones sexuelles dans sa pathogénie, bien que cette relation n'ait jamais été clairement démontrée (McGarvey, Tulpule *et al.* 1998 [261]; Jie, Tulpule *et al.* 1997 [223]). Ce sarcome se développerait après la transmission sexuelle du HHV-8, surtout dans la population homosexuelle masculine. ***Les femmes ayant des relations sexuelles avec des hommes bisexuels auraient plus de risques de développer cette complication*** (Beral, Peterman *et al.* 1990 [116]).

Une étude réalisée en Europe sur 15.809 femmes porteuses du sida a montré :

- une complication par la maladie de Kaposi dans 344 cas (2,2%) ;
- que les femmes ayant été infectées par le VIH au cours de relations sexuelles avaient deux fois plus de risque de faire cette complication que les usagères de drogues ;
- des odds ratios particulièrement élevés ont été observés parmi des femmes originaires d'Afrique ou des Caraïbes (OR, 4,9; 95% CI, 3,7-6,5) et chez les femmes ayant des partenaires hommes bisexuels (OR, 4,8; 95% CI, 2,8-8,2) (Serraino, Franceschi *et al.* 1995 [321]);
- une évolutivité beaucoup plus agressive chez les femmes que les hommes (Albrecht, Helm *et al.* 1994 [109]), avec un taux plus important de complications viscérales, notamment pulmonaires, et une espérance de vie diminuée (Nasti, Serraino *et al.* 1999 [282]).

Le diagnostic de la maladie de Kaposi est clinique et/ou histologique. Ni la sérologie, ni la technique de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) de l'ADN d'HHV-8 ne sont recommandées dans le diagnostic ou le suivi thérapeutique.

En ce qui concerne le traitement, chez un patient naïf d'antirétroviraux, le traitement anti-VIH constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi avec, à terme, une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades (Dupont, Vasseur *et al.* 2000 [165]). Cette réponse peut être longue à obtenir (3 à 6 mois). Une progression précoce peut survenir dans le mois qui suit l'instauration des antirétroviraux (Di Lorenzo, Konstantinopoulos *et al.* 2007 [159]; Dezube, Pantanowitz *et al.* 2004 [158]; Dezube 2000 [157]). Cette poussée, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut être grave, en particulier dans les formes viscérales. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute maladie de Kaposi dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral (Yeni 2006 [97]).

## *Lymphomes*

***Depuis 1985, le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) est identifié comme une complication de l'évolution de l'infection à VIH et définit le stade de sida.*** L'hétérogénéité de ce type de tumeurs se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et, de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre. L'Organisation mondiale de la santé a établi une classification (2005 [42]) de ces syndromes lymphoprolifératifs avec leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Ils sont classés en fonction du type cellulaire impliqué dans la prolifération maligne.

Le LMNH primitif du système nerveux central et le lymphome de Burkitt sont des événements classant sida depuis 1982 ; les LMNH immunoblastiques ont été ajoutés à la classification en 1985. Avant l'utilisation des HAART on les diagnostiquait chez les patients avec des taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 50 par mm<sup>3</sup> (Gallagher, Wang *et al.* 2001 [188]). Dans une population de patients contaminés par le VIH/sida, le LMNH systémique est l'événement classant sida dans 3 % des cas (Biggar and Rabkin 1996 [120]).

Le GECSA (Groupe d'Épidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine) a mis en place un système de surveillance hospitalier de patients infectés par le VIH, des deux sexes et appartenant à tous les groupes de transmission, constituant la **Cohorte Aquitaine** (ANRS 2007 [56]). Initiée en 1988, cette cohorte observationnelle a pour objectif principal de décrire l'histoire naturelle et l'évolution sous traitement de l'infection par le VIH. Le nombre de patients inclus dans cette cohorte Aquitaine est passé de 2 328 en 1996 à 2 744 en 2002. En 2003, 65 nouveaux LMNH étaient diagnostiqués dont 52 dans les 3 mois après l'inclusion dans la cohorte Aquitaine (46% de lymphomes malins non hodgkiniens de type B, 13% de lymphomes malins non hodgkiniens Burkitt-like, 13% de lymphomes non typés, 4% d'anaplasiques et 24% d'inconnus). L'incidence était de 3,21 cas pour 1000 patients/année.

**Le LMNH est la deuxième tumeur maligne associée au VIH par ordre de fréquence** (DeMario and Liebowitz 1998 [156]).

Chez les personnes vivant avec le VIH/sida :

- les lymphomes les plus fréquents sont les lymphomes de Burkitt (affectant les lymphocytes B) et les lymphomes diffus à grandes cellules (affectant les lymphocytes T ou B). Ils sont plus volontiers de haut grade histologique que dans la population non infectée par le VIH (Schwartlander, Horsburgh *et al.* 1992 [318]). Ces lymphomes sont associés à l'infection par le virus d'Ebstein-Barr (EBV) dans 40 à 60 % des cas contre seulement 10 à 20 % des cas chez les patients séronégatifs pour le VIH (Biggar and Rabkin 1996 [120]) (Cesarman, Chang *et al.* 1995 [135]) ;
- les facteurs de risque de développer un LMNH sont l'âge, une immunodépression avancée et une infection prolongée par le VIH (Gaidano, Capello *et al.* 2000 [187]) (Kaplan, Abrams *et al.* 1989 [224]). Le risque de développer un LMNH est de 200 fois supérieur à celui de la population générale (Goedert, Cote *et al.* 1998 [195]) (Cote, Biggar *et al.* 1997 [145]). Plus le patient est immunodéprimé et plus il a de risques de développer un lymphome ; par exemple, entre un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350 par mm<sup>3</sup> et inférieur à 50 par mm<sup>3</sup>, l'incidence est multipliée par 15 environ (UP 2005 [95]).
- ces proliférations malignes se présentent différemment de celles de la population générale en terme d'aspect (forte masse tumorale) et de localisation ;
- les lymphomes B restent la principale cause de décès ;
- à la différence du sarcome de Kaposi ou des proliférations tumorales liées au papillomavirus humain, l'incidence du LMNH varie peu selon le mode de contamination du VIH ;
- l'un des premiers signes de LMNH est la présence de ce que l'on appelle les " symptômes B " c'est-à-dire de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids supérieure à 10%. Le diagnostic n'est pas facile car de nombreuses autres complications liées au sida présentent des symptômes analogues. D'autres symptômes du lymphome peuvent être des ganglions lymphatiques augmentés de volume et asymétriques.

- les lymphomes diagnostiqués à un stade précoce de l'infection sont le plus souvent de type Burkitt où la présence du virus d'Ebstein-Barr n'est détectée que dans 30 à 40 % des cas ;
- dans un contexte d'immunodépression sévère (lymphocytes CD4 inférieurs à 100 par mm<sup>3</sup>) les lymphomes observés sont très proches des proliférations lymphoïdes vues chez les transplantés et presque toujours liés au virus d'Ebstein-Barr (Hamilton-Dutoit, Raphael *et al.* 1993 [201]).

### **Quel est l'impact des traitements antirétroviraux sur l'épidémiologie des LMNH ?**

Malgré l'introduction des traitements antirétroviraux actifs, les LMNH constituent encore une cause de morbidité et de mortalité importante au cours de l'infection par le VIH responsable d'environ 16 % des décès (Matthews, Bower *et al.* 2000 [256]).

Alors que leur impact sur la diminution de l'incidence des LMNH cérébraux primitifs semble bien défini, les données concernant les LMNH systémiques sont plus contradictoires :

- Les résultats d'une méta-analyse regroupant les résultats de 23 cohortes montrent entre les périodes 1992-1996 et 1997-1999 une chute de l'incidence des LMNH passant de 6,2 à 3,6 pour 1.000 patients-année (risque relatif : 0,58) (2000 [101]). Cette diminution était plus marquée pour les LMNH cérébraux primitifs (RR : 0,42) que pour les LMNH de type immunoblastique (RR : 0,57), alors que l'incidence du LMNH de type Burkitt affichait une certaine stabilité (RR : 1,38).
- Une étude française quant à elle a mis en évidence une diminution très importante de l'incidence des LMNH du système nerveux central et une diminution moindre des LMNH systémiques (Besson, Goubar *et al.* 2001 [119]). Comparativement à la période précédant l'introduction des traitements antirétroviraux actifs, les LMNH étaient diagnostiqués après une durée plus longue d'évolution de l'infection par le VIH et pour un taux de lymphocytes CD4 plus élevé.
- La cohorte EuroSIDA qui rassemble les données de 7 300 patients appartenant à 52 centres européens depuis 1994 (Mocroft, Katlama *et al.* 2000 [268]) a montré que les patients les plus à risque de développer un LMNH après la mise en route d'un traitement antirétroviral étaient ceux qui présentaient une moins bonne réponse immunitaire et/ou virologique (Kirk, Pedersen *et al.* 2001 [229]). Le LMNH systémique est plus fréquemment l'élément classant sida au cours de l'infection par le VIH car les antirétroviraux ont entraîné la diminution de l'incidence des infections opportunistes classant sida (Matthews, Bower *et al.* 2000 [256]).

Depuis l'introduction des traitements antirétroviraux, on a assisté à une amélioration notable du pronostic de ces tumeurs (Gerard, Galicier *et al.* 2003 [191]; Spano, Atlan *et al.* 2002 [334]).

En ce qui concerne le traitement des LMNH (Yeni 2006 [97]),

La chimiothérapie de référence reste :

- le protocole CHOP (adriamycine 50 mg par m<sup>2</sup> à J1, vincristine 1,2 mg par m<sup>2</sup> à J1, cyclophosphamide 750 mg par m<sup>2</sup> à J1, prednisone 40 mg par m<sup>2</sup> de J1 à J4 tous les 21 jours) ;
- ou ses dérivés (variantes portant sur les doses et le mode d'administration) tels le m-Bacod ou ACVBP (Cyclophosphamide 1200 mg/m<sup>2</sup> à J1, Adriamycine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1, Vindésine 2 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5, Bléomycine 10 mg à J1 et J5, Méthotrexate 15 mg en intrathécal à J2, Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> IV puis per os de J1 à J5) qui est

proposé dans des LMNH plus sévères (LDH élevées, stade III /IV, Karnofsky inférieur à 60%).

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques doit être plus large que chez les patients non VIH.

Une prophylaxie méningée intrathécale est envisageable au cas par cas.

L'association d'un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, à la chimiothérapie par CHOP (R-CHOP) a démontré sa supériorité chez les patients de plus de 60 ans non VIH. Cette association a été testée chez des sujets porteurs du VIH dans deux essais avec des résultats discordants :

- l'essai ANRS 085 (Spina and Tirelli 2005 [341]) a montré des résultats très satisfaisants chez les patients ayant des lymphocytes CD4 supérieurs à 200 mm<sup>3</sup> et un score pronostique « IPI » inférieur à 2 (Index Pronostique International qui inclue des facteurs cliniques ainsi qu'un facteur biologique, le taux de lactate déshydrogénase, et qui est utilisé par les cliniciens depuis 1993 pour le choix de la stratégie thérapeutique). En revanche, cette association CHOP-rituximab donne des résultats encore insuffisants chez les patients ayant des critères de mauvais pronostic ;
- l'essai nord-américain AMC O10 (Kaplan, Lee *et al.* 2005 [225]) ne montre pas de bénéfice à l'adjonction de rituximab et un surcroît de décès par infections bactériennes chez des patients ayant moins de 50 lymphocytes CD4 par mm<sup>3</sup>.

A ce jour on peut proposer la stratégie suivante devant un lymphome diffus à grandes cellules B (Yeni 2006 [97]):

- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 par mm<sup>3</sup> et un score IPI à 0 ou 1 : 6 cycles de R-CHOP ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 50 par mm<sup>3</sup> et un score IPI supérieur à 1 : soit ACVBP, soit chimiothérapie suivie d'intensification après recueil de cellules souches (schéma non encore validé) ;
- patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50 par mm<sup>3</sup> : décision au cas par cas en fonction des antécédents et de l'état général.

Les lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire et/ou méningée doivent être traités avec des chimiothérapies encore plus intensives, dérivées de celles utilisées chez les patients non VIH (type LMB : cyclophosphamide, dose élevée de methotrexate et cytosine arabinoside). Plusieurs études récentes ont montré la faisabilité du traitement des rechutes par intensification du traitement et autogreffe. Les risques infectieux sont élevés mais des secondes rémissions durables ont été observées chez certains patients (Yeni 2006 [97]).

## **Cancers « non classant sida »**

*Avant la mise à disposition des thérapeutiques de type HAART*, les cancers non associés au sida représentaient moins de 1% des causes de décès dans cette population (Rabkin and Yellin 1994 [302]) (Herida, Mary-Krause *et al.* 2003 [212]), alors qu'actuellement en France ils sont à l'origine de 10% des causes de décès selon les résultats de l'enquête « Mortalité 2000 » (Bonnet, Lewden *et al.* 2004 [123]).

L'augmentation importante de ces cas de tumeurs malignes peut s'expliquer par :

- l'augmentation de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH ;
- l'éventuel rôle oncogénique des virus fréquemment associés au VIH, tels que les virus de l'hépatite B et C, le virus d'Epstein-Barr et le papillomavirus humain ;
- l'existence de déficits fonctionnels qui entrent dans le cadre de cette infection chronique à VIH et qui pourraient jouer un rôle physiopathologique dans la genèse de ces pathologies malignes.
- La relation possible entre l'infection par le VIH et l'augmentation éventuelle du risque de survenue d'autres cancers a fait l'objet de plusieurs études (Hajjar, Lacoste *et al.* 1992 [200] {Grulich, 2002 #2805) mais reste toujours en discussion.

La Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (BDHF-VIH) issue des données du logiciel DMI2 (2004 [31]) a permis de comparer l'incidence des cancers non classant sida avant (P1) et pendant (P2) l'utilisation des HAART, avec celle observée dans la population générale française de même âge et de même sexe (Bernillon, Lievre *et al.* 2000 [118]). Les taux de changement entre les deux périodes ont également été étudiés. Il ressort de cette étude que l'incidence globale des cancers ne définissant pas le sida est plus élevée chez les patients contaminés par le VIH/sida que dans la population générale française. Comme cela a déjà été rapporté dans d'autres études, ***l'arrivée des traitements antirétroviraux actifs (HAART) n'a pas eu d'impact mesurable sur l'incidence globale de ces cancers***, suggérant que ce n'est pas seulement l'immunodépression qui explique l'augmentation d'incidence.

- Le cancer du poumon est plus fréquent dans les deux sexes pour la période HAART et le cancer colon-rectum-anus est plus fréquent chez les homosexuels. Ces résultats montrent que ***les cancers « non classant sida » sont plus liés à des facteurs de risque associés au style de vie et à l'exposition à des carcinogènes*** qu'à l'infection par le VIH. Ceci suggère que les individus infectés par le VIH présentant des facteurs de risque connus de cancer tel que le tabagisme, devraient recevoir une attention particulière et des conseils de prévention.
- En revanche, l'incidence des cancers du sein est significativement plus basse chez les femmes infectées par le VIH que dans la population féminine française, et ceci pour les deux périodes. Ceci s'explique le plus vraisemblablement par une sous-déclaration de ce type de cancer dans la base. Ces cancers sont en effet généralement diagnostiqués par des spécialistes non impliqués dans la BDHF-VIH et qui ne rapportent pas de façon systématique leur diagnostic au centre de référence. Seulement 4 et 14 cas de cancers du sein ont été répertoriés dans la base respectivement durant P1 et P2, alors que le nombre attendu était respectivement de 15,75 et 32,25 (2003 [22]).

La cohorte WIHS a diagnostiqué 48 cancers parmi les 1.950 femmes participant à l'étude (1.554 infectées par le VIH et 391 non contaminées). La fréquence de tous les types de cancers était significativement plus élevée chez les femmes infectées par le VIH (Cook, Grey *et al.* 2004 [143]).

## *Maladie de Hodgkin*

La maladie de Hodgkin (MH) est la tumeur maligne la plus fréquente parmi les cancers non associés à l'infection à VIH. Elle correspond à une prolifération maligne ganglionnaire caractérisée par la présence de cellule de Sternberg.

Chez les patients infectés par le VIH :

- le risque relatif de développer une maladie de Hodgkin varie, selon les études, de 5 à 50,9. Ce risque relatif a été de 23 et 32 respectivement pour les périodes pré-HAART et post-HAART chez les hommes et de 10 et 14 chez les femmes pour les mêmes périodes dans l'étude de Hérída et coll. (Herida, Mary-Krause *et al.* 2003 [212]), soulevant l'hypothèse d'un rôle des antirétroviraux sur ce « sur-risque », conjugué au risque plus élevé lié à l'infection par le VIH elle-même ;
- les principales caractéristiques clinico-pathologiques communes à l'ensemble des séries publiées sur la maladie de Hodgkin (Spano and Faivre 2003 [337]) (Tirelli, Errante *et al.* 1995 [352]) sont une évolution plus agressive, avec une fréquence plus importante de sous-types histologiques de mauvais pronostic (type 3), des stades plus avancés au moment du diagnostic et une évolution plus péjorative que dans la population générale. Cette prolifération maligne ganglionnaire survient en général à un stade précoce de l'infection à VIH, chez des patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 275 et 305 par mm<sup>3</sup> (Spano and Faivre 2003 [337]). Toutes ces caractéristiques sont responsables d'une maladie plus agressive par rapport à une population générale du même âge non infectée par le VIH et d'une certaine résistance à la chimiothérapie (Spina, Sandri *et al.* 1999 [340]).

Sur le plan biologique, le virus d'Epstein-Barr (EBV) semble jouer un rôle pathogénique étant donné la fréquence élevée des séquences virales retrouvées au sein des lésions. Les techniques d'hybridation in situ et de southern-blot ont permis de mettre en évidence, chez les patients infectés par le VIH, la protéine LMP1 (latent membran protein-1) du Virus d'Epstein-Barr, dont le rôle critique joué dans les pathologies cancéreuses associées à ce virus a été démontré (Masy, Adriaenssens *et al.* 2002 [255]).

En ce qui concerne le traitement, il n'existe pas actuellement de traitement optimal. Une nouvelle combinaison de chimiothérapie a été proposée, associant l'épirubicine, la bléomycine, la vinblastine et la zidovudine (Spano and Blay 2003 [335]). La médiane de survie globale chez les patients infectés par le VIH reste comprise entre 8 et 20 mois.

## *Cancer du poumon*

Chez les patients infectés par le VIH :

- l'incidence du cancer du poumon est plus élevée que dans la population générale (Burke, Furman *et al.* 2004 [130]). Elle a augmenté chez les patients contaminés par le VIH après 1996. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du taux de survie depuis l'introduction des traitements antirétroviraux actifs (HAART) et par le fait que les patients infectés par le VIH fument plus (57%) que la population générale (33%) (Lavole, Wislez *et al.* 2006 [235]).
- il existe certaines caractéristiques clinico-pathologiques telles qu'un âge de survenue plus précoce, un tabagisme très important, une prédominance des adénocarcinomes liée au fait

qu'une fibrose pulmonaire est fréquente chez ces patients aux antécédents de tuberculose (Tirelli, Spina *et al.* 2000 [353]), une présentation clinique initiale plus avancée (stade III-IV selon la classification TNM) (Oncolor 2006 [86]) et un pronostic plus péjoratif (Spano and Faivre 2003 [337]) (Spano, Massiani *et al.* 2004 [338]). Un déficit immunitaire sévère ne semble pas être un cofacteur significatif dans la survenue d'un cancer bronchique chez ces patients dont le chiffre médian de lymphocytes CD4 varie selon les études entre 120 et 288 par mm<sup>3</sup>.

L'étude HERS (HIV Epidemiological Research Study) a montré que le cancer du poumon est ***deux fois plus fréquent chez les femmes infectées par le VIH que chez les femmes non contaminées*** (Phelps, Smith *et al.* 2001 [293]).

Il n'existe pas de recommandations thérapeutiques propres aux patients infectés par le VIH. Ils doivent donc être traités selon les recommandations en vigueur pour tout patient atteint de cancer bronchique (Lavole, Wislez *et al.* 2006 [235]).

## **7. Troubles cognitifs et encéphalopathie**

Grâce aux multithérapies antirétrovirales, la forme sévère (démence) de l'encéphalopathie du VIH est devenue plus rare (McArthur, Haughey *et al.* 2003 [259]) (Brew 2004 [127]), ce qui rend compte de l'effet protecteur de ces traitements sur l'émergence et la progression des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH.

Une charge virale VIH plasmatique élevée avant traitement et un nadir (point le plus bas des CD4 atteint par une personne donnée au cours de l'évolution de son infection à VIH) bas des CD4 sont associés à un plus grand risque de détérioration intellectuelle (McArthur, Haughey *et al.* 2003 [259]) (Brew 2004 [127]), mais d'autres facteurs de risque émergent à l'heure actuelle, comme l'existence d'une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (Asnis and Migdal 2005 [112]) (Ryan, Morgello *et al.* 2004 [311]) ou encore l'appartenance à une classe d'âge élevé (Valcour, Shikuma *et al.* 2004 [356]).

### **Troubles cognitifs**

Si l'incidence et la sévérité des troubles cognitifs ont diminué, leur prévalence continue à augmenter du fait de l'allongement de la survie des patients et de l'efficacité insuffisante des antirétroviraux sur les effets neurotoxiques liés à la réplication virale (McArthur, Haughey *et al.* 2003 [259]). C'est particulièrement vrai pour les dysfonctionnements cognitifs légers (DCL), dont la fréquence reste très sous-estimée malgré leur retentissement avéré sur la réalisation des activités les plus exigeantes de la vie courante, comme la bonne observance d'un traitement. L'existence d'un DCL est associée à une surmortalité et au risque d'évoluer vers une forme démentielle. De la précocité du dépistage, encore insuffisant, dépend l'optimisation du traitement et de la prise en charge (Vance and Burrage 2006 [358]), qui est indispensable pour parvenir à stabiliser ces troubles et en limiter les conséquences sur la vie quotidienne et l'insertion socioprofessionnelle (Yeni 2006 [97]).

L'origine des dysfonctionnements cognitifs légers chez les patients infectés par le VIH est probablement multifactorielle. Avant de conclure à la responsabilité du VIH, il est donc nécessaire de rechercher des signes de dépression, d'évaluer les effets d'éventuelles conduites addictives (alcool, benzodiazépines, opiacés...), mais aussi de ne pas méconnaître les

complications cérébrales d'un processus morbide intercurrent (carence nutritionnelle, diabète, facteur de risque vasculaire...) (Yeni 2006 [97]).

Pour dépister les troubles cognitifs :

- le mini-mental status (MMS) (Bastianetto 2003 [98]) n'est pas approprié pour le dépistage des troubles cognitifs observés au cours de l'infection par le VIH qui renvoient sémiologiquement à une atteinte sous-corticale ;
- le test des 5 mots (Dubois, Touchon *et al.* 2002 [162]) et la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) (Dubois, Slachevsky *et al.* 2000 [161]) peuvent être réalisés en consultation (durée inférieure à 15 minutes), y compris par des cliniciens non neurologues ;
- pour mieux caractériser de telles anomalies, il convient de faciliter l'accès à une consultation spécialisée (neurologue, voire neuropsychologue) ;
- outre les situations dans lesquelles le clinicien référent est alerté par un trouble manifeste, une évaluation des fonctions cognitives est aussi d'un grand intérêt en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés même mineures d'organisation dans la vie quotidienne, voire professionnelle ; de tels troubles sont plus souvent remarqués par les proches que par le patient lui-même. Un tel dépistage devrait pouvoir être proposé chez les patients de plus de 50 ans, mais aussi en cas d'échec inexpliqué d'une première ligne de traitement antirétroviral afin de vérifier qu'un DCL n'est pas à l'origine d'une inobservance non perçue par le patient lui-même.

## **Encéphalopathie à VIH**

La fréquence de cette complication a diminué depuis l'introduction des trithérapies anti-rétrovirales.

Cliniquement, le début est souvent insidieux caractérisé par un syndrome dépressif, des troubles de mémoire, un ralentissement idéomoteur, des troubles de la concentration et de l'attention. La pente évolutive des troubles cognitifs est variable d'un patient à l'autre. A un stade plus avancé elle se traduit par un syndrome démentiel évident de type sous-cortical, les troubles cognitifs s'associant à des troubles du comportement (apathie, indifférence, isolement), des troubles de l'équilibre, une tétraparésie, des myoclonies ou des crises convulsives. L'évolution est le plus souvent défavorable.

Sur le plan diagnostique, l'IRM révèle une atrophie cérébrale et une atteinte diffuse multifocale sous-corticale de la substance blanche (hypersignaux en T2 bilatéraux et symétriques périventriculaires prédominant dans les lobes frontaux et pariétaux).

L'objectif thérapeutique est de bloquer la réplication virale, tant en périphérie que dans le système nerveux central. Le traitement standard de l'encéphalopathie du VIH repose donc sur une multithérapie antirétrovirale, contenant au moins trois molécules. Un tel schéma thérapeutique a fait la preuve de sa capacité à améliorer au moins partiellement le déficit cognitif, même si les critères d'évaluation apparaissent encore complexes et variés d'une étude à l'autre (McArthur, Haughey *et al.* 2003 [259]). Selon plusieurs études récentes, l'usage préférentiel de molécules antirétrovirales ayant un meilleur tropisme au-delà de la barrière hémato-encéphalique semblerait apporter un bénéfice supplémentaire sur le plan cognitif. Les molécules qui possèdent le meilleur coefficient de pénétration dans le compartiment cérébral sont la zidovudine, l'abacavir, l'efavirenz et la névirapine, ainsi que certains inhibiteurs de protéase potentialisés par le ritonavir (indinavir, lopinavir et fosamprénavir). En pratique, le

choix de la combinaison antirétrovirale doit être individualisé en tenant compte des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique viral de résistance et aussi de la nécessité de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'adhésion au traitement. La place des agents neuroprotecteurs, anti-oxydants ou anti-inflammatoires reste actuellement indéterminée (Yeni 2006 [97]).

## Co-infections par le VIH et les virus des hépatites virales B et C

En France, les hépatites virales chroniques B et C touchent les patients infectés par le VIH avec une prévalence plus grande que dans la population générale : 24,3 % versus 0,86 % pour le virus de l'hépatite C (VHC) et 7 % versus 0,68 % pour le virus de l'hépatite B (VHB). Ces virus hépatotropes ont en effet un mode de transmission proche de celui du VIH, les personnes infectées partageant les mêmes facteurs de risque de transmission (toxicomanie, transfusion sanguine et transmission materno-fœtale pour le VHC, rapports sexuels non protégés, toxicomanie, transfusion sanguine et transmission materno-fœtale pour le VHB) (Lacombe and Pacanowski 2006 [232]).

### I. Co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) se transmet par contact avec le sang ou avec les liquides biologiques d'une personne infectée, à l'instar du virus de l'immunodéficience humaine. En revanche, le virus de l'hépatite B est 50 à 100 fois plus infectieux que le VIH (OMS 2007 [83]).

La biologie a un rôle très important dans le diagnostic et le suivi de l'hépatite à virus B. Elle consiste en l'étude des modifications biochimiques du sérum et l'analyse des différents marqueurs virologiques (Dupeyron 2001 [69]).

En France, l'enquête InVS (2003-2004) (InVS 2005 [76]) révèle la présence d'anticorps anti-HBc témoignant d'un contact avec le VHB chez 8,18 % de la population, soit près de 5 millions de personnes. L'hépatite chronique B (active ou non) est présente chez 0,68 % des personnes ayant participé à l'enquête ce qui, reporté à l'échelle de la population française nous donne environ 300.000 personnes, dont 1,19% d'hommes et 0,16% de femmes.

Les principales voies de transmission de l'infection par le VHB sont les suivantes :

- périnatale (de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement) ;
- d'enfant à enfant. Dans beaucoup de pays en développement, la quasi totalité des enfants sont infectés par le virus (OMS 2007 [83]).
- les injections et transfusions à risque ;
- les contacts sexuels.

Chez la femme la transmission péripartum du virus de l'hépatite B est parfaitement connue. La contamination est d'autant plus fréquente que l'hépatite B est survenue au troisième trimestre et que la mère réplique le virus (antigène HBe positifs : risque de contamination de 80%). Au contraire, ce risque est moins important (12%) chez les femmes avec des antigènes HBs positifs et des HBe négatifs. Le virus de l'hépatite B fait l'objet d'un dépistage légal au sixième mois de grossesse. La prophylaxie par sérothérapie et vaccination du nouveau-né immédiatement après l'accouchement est largement efficace.

En cas de co-infection par le VHB et le VIH,

- le patient présente un risque plus élevé de développer une hépatite chronique (20 % versus 5 %), risque d'autant plus élevé que les CD4 sont bas ;

- l'infection par le VHB est d'évolution plus rapide chez les sujets infectés par le VIH avec un risque plus important de survenue de cirrhose ;
- la mortalité par maladie hépatique chez les sujets infectés par le VIH est plus élevée en cas de co-infection VIH/VHB ;
- chez les patients infectés par le VHC, co-infectés ou non par le VIH, la vaccination anti-VHB est fortement recommandée car l'infection par le VHB est un facteur péjoratif de l'infection par le VHC. Cette recommandation a été rappelée lors de la 1<sup>re</sup> conférence de consensus européenne sur le traitement des hépatites B et C chez le patient infecté par le VIH (Clumeck 2005 [62]).

Le choix du traitement VHB chez les coïnfectés VIH-VHB est conditionné par l'indication du traitement antirétroviral et un traitement antirétroviral actif contre le VHB ne doit jamais être interrompu sans relais (Yeni 2006 [97]).

## II. Co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 et a permis d'expliquer de nombreux cas d'hépatites que l'on qualifiait de non A non B. Il appartient à la famille des Flaviviridae dans un genre entièrement constitué de ses variants, le genre Hepacivirus. On distingue 6 géotypes différents et de nombreux sous types.

La séoprévalence est estimée aujourd'hui à 1,1% de la population française, soit environ 500.000 personnes dont 80 % sont virémiques. L'incidence est estimée à 4.000 nouveaux cas par an. Les patients ayant une sérologie positive doivent avoir une confirmation par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) compte-tenu de la fréquence des virémies indétectables chez les séropositifs. Le géotype viral doit être également déterminé dans le but de préciser la durée du traitement et la probabilité des réponses à ce traitement. Une biopsie hépatique n'est réalisée que si ses résultats sont susceptibles d'influencer l'indication du traitement (POUPON, HENRION *et al.* 2005 [90]).

Pour le virus de l'hépatite C, la transmission se fait par voie parentérale :

- la transfusion était la première cause de contamination avant 1991 (avant la mise en place du dépistage obligatoire des donneurs de sang) ;
- antécédents de toxicomanie par voie intraveineuse : partage de seringue, (première cause depuis 1991) ;
- dans les pays en voie de développement, la contamination par transfusion et par utilisation de seringues non stérilisées reste un problème majeur ;
- transmission nosocomiale : hémodialyse, endoscopie autre que digestives, actes chirurgicaux, soins dentaires...représente près de 20% des cas ;
- conduite à risque : tatouage, piercing, acupuncture ...

Dans les cas d'une co-infection par le VHC et le VIH,

- l'infection par le VIH aggrave l'évolution de l'hépatite chronique, avec augmentation plus rapide de la fibrose (Poynard, Ratzu *et al.* 2000 [299]). Cela s'observe principalement chez les personnes fortement immunodéprimées (avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 par mm<sup>3</sup>) et chez celles qui consomment des boissons alcoolisées ;

- l'infection par le VIH augmente la charge virale du virus de l'hépatite C d'un facteur 2 à 8, ce qui entraîne, chez la femme, une augmentation du risque de transmission mère-enfant (de 3 à 20 %) et de transmission sexuelle (de 0 à 3 %) du VHC par rapport à la mono-infection à VHC (Yeni 2006 [97]).

En ce qui concerne le traitement,

Les hépatites aiguës C sont traitées par l'association interféron pégylée et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines si l'ARN du VHC n'est pas éliminé spontanément dans les trois mois. Le traitement par interféron pégylé et de ribavirine (dose et durée) doit être maintenu et il faut avoir recours à un traitement par facteurs de croissance en cas de neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 600/mm<sup>3</sup>) et/ou anémie sévère (hémoglobine inférieure à 10,5 g/dl). La charge virale du VHC doit être évaluée à 12 semaines de traitement et la thérapeutique arrêtée en l'absence d'une baisse significative (inférieure à 2 log) de la virémie chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée. Un traitement antifibrosant par interféron pégylé peut être proposé chez les patients non répondeurs ayant une fibrose sévère dans le cadre d'essais cliniques. Les anticorps anti-delta doivent être recherchés chez tout porteur de l'Ag HBs (Yeni 2006 [97]).

## Retentissement psychologique du VIH/sida

Les personnes atteintes par le VIH/sida peuvent présenter divers symptômes neuropsychiatriques, notamment des troubles cognitifs subjectifs, des troubles de l'humeur comme la dépression, l'anxiété, l'irritabilité et les idées suicidaires, des troubles du sommeil ou de la fatigue.

Les symptômes peuvent être révélateurs de la détresse associée aux facteurs de stress inhérents au fait de vivre avec le VIH/sida ou être rattachés à un syndrome psychiatrique particulier. Parmi les syndromes psychiatriques classiques associés au VIH/sida, on peut citer :

- les troubles cognitifs comme le délire, la démence liée au VIH ;
- les troubles de l'humeur, dont la dépression majeure souvent associée à des symptômes évidents d'anxiété et compliquée de la consommation, voire de l'abus de drogues et d'une dépendance à ces drogues ;
- les troubles dus à l'utilisation de substances psychoactives.

Ces symptômes peuvent être liés également aux maladies secondaires au VIH ou au traitement du SIDA (Halman, 2001 #1767).

La compréhension du retentissement psychologique de l'infection à VIH chez la femme est importante pour l'optimisation des soins, et le professionnel de santé doit être vigilant et ne pas se focaliser exclusivement sur les manifestations somatiques de la maladie (, 2005 #1751).

Les hommes et les femmes diffèrent dans leur façon de vivre la maladie VIH.

- Les hommes craignent de devenir dépendants des autres, alors que les femmes s'inquiètent du devenir de ceux qui dépendent d'elles.
- Beaucoup de femmes sont mère-célibataires et ressentent de la honte ou de la culpabilité à ne pas s'occuper de leurs enfants comme elles pensent qu'elles devraient le faire (, 2005 #1751). Les femmes ont 1,6 fois plus tendance que les hommes à retarder la prise en charge médicale de leur maladie, et ceci d'autant plus qu'elles ont un enfant à charge (Stein, 2000 #1764). C'est l'incapacité de prendre soin des autres (enfants, conjoint) qui entraîne une perte de l'estime de soi chez la femme, alors que chez l'homme ce serait l'incapacité d'assurer son travail du fait de la maladie.
- Souvent, les femmes craignent de se retrouver seules, et pour l'éviter, elles sont prêtes à subir des maltraitances, à continuer l'usage de la drogue de crainte de perdre leur partenaire toxicomane ou à ne pas se soigner car elles se sentent coupables de prendre soin d'elles-mêmes, pensant souvent qu'elles n'en valent pas la peine. Ces sentiments sont d'autant plus fréquents chez les femmes qui ont un passé de violences sexuelles, de pauvreté ou qui n'ont jamais vécu l'expérience d'avoir du pouvoir sur leur propre vie (, 2005 #1751).

La fréquence des signes dépressifs est deux fois plus grande chez les femmes séropositives que chez les hommes séropositifs ou dans la population générale (, 2005 #1751) (Cook, 2002 #1766). Or la femme séropositive dépressive montre une moins bonne observance

thérapeutique avec comme conséquence un plus mauvais pronostic et une mortalité plus élevée (Cook, 2004 #1765) (, 2005 #1751).

Une étude récente sur 207 femmes séropositives de New York a montré que 26 % de ces femmes avaient fait une tentative de suicide. 42 % d'entre elles l'avaient faite le premier mois après le diagnostic et 27 % étaient passées à l'acte la première semaine (Cooperman, 2005 #1768).

Le médecin doit savoir admettre et encourager la priorité de la femme à prendre soin de son entourage, mais lui rappeler la nécessité de se soigner elle-même si elle veut pouvoir y arriver (, 2005 #1751). Il doit être particulièrement attentif dans la période qui entoure l'annonce du diagnostic pour prévenir les tentatives de suicide et déceler les premiers signes de dépression qui reste encore sous-diagnostiquée.

Pour beaucoup, la dépression serait une conséquence logique et normale du SIDA ; la dépression due à des facteurs organiques comme l'infection à VIH ou les médicaments, se prête moins bien au traitement antidépresseur ; les symptômes somatiques comme les troubles du sommeil, la fatigue, la perte d'appétit, l'amaigrissement, les difficultés de concentration et la diminution de la libido, sont d'avantage reliés à l'infection qu'à la dépression (Halman, 2001 #1767).

De plus en plus, au fur et à mesure que l'infection à VIH se transforme en maladie chronique susceptible de traitement, les symptômes psychiatriques sont pris en considération dans les soins intégrés de l'infection (Halman, 2001 #1767).

## Spécificités féminines virologiques et immunologiques

### I. Population virale

Une étude au Kenya a montré que les femmes étaient infectées par des variants multiples du VIH contrairement aux hommes de la même région, chez qui la population virale était homogène. Il serait intéressant de savoir si cette différence influe sur l'évolution de la maladie chez les hommes et chez les femmes. De même, cette différence devrait être prise en compte pour le développement de vaccins car la mise au point d'un vaccin nécessite l'identification et la caractérisation précise de tous les virus transmis {Long, 2000 #1763} {, 2005 #1760}.

### II. Charge virale

La charge virale plasmatique correspond au nombre de particules virales contenues dans un échantillon de sang. Dans le cas du VIH, la charge virale est utilisée comme marqueur afin de suivre la progression de la maladie et mesurer l'efficacité des traitements.

De nombreuses études ont examiné *l'influence du sexe sur la charge virale* car la charge virale initiale, après séroconversion, est très utilisée pour l'évaluation du risque d'évolution vers un stade sida et pour l'indication de débiter le traitement antirétroviral {Sterling, 2001 #1749}. Ces études diffèrent beaucoup quant à la méthodologie, la taille de l'échantillon, le pourcentage d'hommes et de femmes dans celui-ci, les facteurs de risque d'infection à VIH, la progression vers un stade sida, les méthodes de mesure de la charge virale, la durée et le suivi {Gilad, 2003 #1743}.

- Certaines études ne retrouvent pas de différences hommes/femmes pour la charge virale, quelque soit le taux de lymphocytes CD4 {Moore, 1999 #1747} {Junghans, 1999 #1716}.
- D'autres suggèrent que, pour un taux de lymphocytes CD4 identique, les femmes ont une charge virale plus faible que les hommes, mais que l'augmentation annuelle de la charge virale est plus rapide chez les femmes que chez les hommes (2002 [234]) {Cotton, 2002 #1739} {Gilad, 2003 #1743}. Une métaanalyse américaine {Napravnik, 2002 #1745} de 2002 indique que les femmes auraient en moyenne une charge virale plasmatique inférieure de 41% à celle des hommes. Le suivi pendant 10 ans d'une cohorte de toxicomanes de Baltimore a montré que la charge virale médiane initiale était cinq fois plus faible chez les femmes que chez les hommes avec un sida avéré (stade sida), et deux fois inférieure à celle des hommes restés asymptomatiques, et ceci dans un intervalle de temps où le taux de lymphocytes CD4 est relativement conservé {Guéniot, 2001 #1740} {Gilad, 2003 #1743}. La charge virale deviendrait identique dans les deux sexes 5 ou 6 ans après la contamination {Guéniot, 2001 #1740} {Gilad, 2003 #1743}.
- Une étude de 2005 suggère que l'influence du sexe serait dépendante du taux de lymphocytes CD4. Les femmes auraient une charge virale plus grande que les hommes lorsque le taux de lymphocytes CD4 serait inférieur à 50 cellules/microlitre et une charge virale inférieure à celle des hommes pour un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 350 cellules/microlitre, ce qui expliquerait les résultats discordants des études précédemment publiées {Donnelly, 2005 #1746}.

- A charge virale équivalente, les femmes auraient un risque 1,6 fois plus grand que les hommes de déclarer un sida, et inversement pour une charge virale moitié moindre que les hommes, elles déclareraient le sida dans le même délai que les hommes {Farzadegan, 1998 #136}.
- Une étude d'observation a montré qu'après 7 ans de suivi, environ 25% des femmes comme des hommes développaient un sida avéré (stade sida) pour des taux médians de lymphocytes CD4 similaires {Gilad, 2003 #1743} {Cozzi Lepri, 1994 #1744}.

En conclusion, il semble que, bien que de nombreuses études soient discordantes quant à l'influence du sexe sur la charge virale, il existe un consensus sur le fait que la progression vers un sida avéré (stade sida) est indépendante du sexe {Garcia de la Hera, 2004 #1748}. Le cycle hormonal aurait une influence sur la charge virale avec une diminution entre le début de la phase folliculaire et le milieu de la phase lutéale {Gange, 2002 #1741} (2002 [234]).

### **III. Taux de lymphocytes CD4**

La glycoprotéine CD4 membranaire est portée par une cellule immunitaire particulière, le lymphocyte T4 (ou lymphocyte CD4). Elle permet l'adhésion du VIH sur le lymphocyte lors de l'infection.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 chute en dessous de 200 par mm<sup>3</sup> de sang, la personne infectée est à haut risque de déclarer un sida. Or les femmes développent le sida et meurent à des taux de lymphocytes CD4 plus élevés que les hommes. Comme la décision d'initier un traitement antirétroviral dépend du taux de lymphocytes CD4, les femmes souffrent d'un retard de traitement par rapport aux hommes {, 2005 #1760} {Coutinho, 2000 #1761} {Prins, 1999 #1713}.

Bien que les femmes aient un taux de lymphocytes CD4 significativement plus élevé dans les premières années de l'infection que les hommes, la survenue du sida se passe à peu près dans les mêmes délais (2002 [234]).

## **Conclusion**

La mise au point de médicaments plus efficaces pour traiter l'infection à VIH a permis, avec les années, de réduire le risque d'infections opportunistes, de traiter certaines d'entre-elles dépourvues de traitement spécifique, de réduire l'incidence et la mortalité des cancers associés au sida. Cependant, avec l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients, on observe une recrudescence de néoplasies qui n'étaient pas jusqu'à présent identifiées comme associées à l'infection à VIH. Ces cancers « non classant sida » représentent un nouveau défi pour les praticiens, en particulier en termes de prise en charge thérapeutique, car les traitements anticancéreux, outre les interactions avec les antirétroviraux, interfèrent évidemment sur la qualité de vie de ses patients déjà fortement fragilisés.

Chez la femme, l'infection par le VIH s'accompagne de risques gynécologiques avec des lésions précancéreuses du col beaucoup plus fréquentes et un taux de guérison du cancer du col nettement plus faible. C'est pourquoi l'autorisation de mise à disposition sur les marchés européen et américain du premier vaccin contre le papillomavirus humain est une énorme avancée. Les résultats des études visant à vérifier l'efficacité de ce vaccin sur les femmes plus âgées, ainsi que sur les hommes, sont attendus avec beaucoup d'espoir. Si son efficacité contre les papillomavirus responsables notamment du cancer du col de l'utérus et du cancer anal était établie dans ces populations, un grand pas en avant serait fait au niveau de la santé globale des hommes et des femmes, notamment chez les personnes séropositives.

## Bibliographie

1. "Les complications neurologiques liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)." <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-neurologie/cycle2/poly/0710faq.asp>
2. "Dermatology : neoplasms." <http://www.nova.edu/~jkeena/NeoplasmsLect.html>
3. (1996). "Les condylomes génitaux." <http://www.gyneweb.fr/Sources/cervicovag/condylome-genital.htm#res>
4. (1997). "TOXOPLASMOSE CEREBRALE CHEZ UN SUJET INFECTE PAR LE VIH." <http://www.laconferencehippocrate.com/conhipp/exmaladi.asp>
5. (1999). "Haemophilus ducreyi." <http://medinfo.ufl.edu/year2/mmid/bms5300/bugs/haeducr.html>
6. Centre International de recherche sur le Cancer (2000). "Bases anatomiques et pathologiques de l'inspection visuelle avec l'acide acétique (IVA) et avec le soluté de Lugol (IVL) Anatomical and pathological basis of visual inspection." <http://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=2>
7. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2000). "The women and infant's transmission study." <http://www.niaid.nih.gov/reposit/WITS.htm>
8. (2000). "Rétinite à cytomégalovirus." <http://www.eyesite.ca/7modules/Module7/html/Mod7FCase7Ref.html>
9. Le collège des Médecins de famille du Canada (2001). "Complications de la maladie à VIH." [http://www.cfpc.ca/local/files/Programs/HIV%20care/f\\_ch09.pdf](http://www.cfpc.ca/local/files/Programs/HIV%20care/f_ch09.pdf)
10. Symposium SIDA  
Perspectives épidémiologiques, préventives, thérapeutiques et vaccinales  
Fribourg, 16 et 17 novembre 2001 (2001). "Les facteurs associés à la non progression vers le SIDA des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine." [http://www.aids-info.ch/f\\_te/sym-f-fr.htm#Anchor-Les-3800](http://www.aids-info.ch/f_te/sym-f-fr.htm#Anchor-Les-3800)

11. F. DEROUIN, J.M. MOLINA, M. ELIASEWICZ (2001). "Enterocytozoon bienewisi." <http://www.afssa.fr/ftp/afssa/fiches/mic/Enterocytozoon%20bienewisi/Fiche%20enterocytozoon%202001.htm>
12. OMS (2001). "Eradication du chancre mou." [http://www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number6/\(6-F\)119-127.pdf](http://www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number6/(6-F)119-127.pdf)
13. (2001). "Chancre mou." [http://www.therapeutique-dermatologique.org/print.php?article\\_id=50](http://www.therapeutique-dermatologique.org/print.php?article_id=50)
14. (2001). "Traitement et prévention des infections opportunistes les plus importantes associées au virus HIV." [http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf\\_f/2001/2001-23/2001-23-292.PDF](http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2001/2001-23/2001-23-292.PDF)
15. Coalition des organismes communitaires québécois de lutte contre le sida (2001). "Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH." [http://www.cocqsida.com/prev\\_opportunistes.pdf](http://www.cocqsida.com/prev_opportunistes.pdf)
16. (2001). "Candidose buccale (photo)." <http://www.atlas-dermato.org/images1/candhiv1.jpg>
17. Centres for Disease Control and prevention (2002). "Pelvic Inflammatory Disease." <http://www.cdc.gov/STD/treatment/5-2002TG.htm#PelvicInflammatoryDisease>
18. OMS (2002). "Eradication du chancre mou." [http://www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number6/\(6-F\)119-127.pdf](http://www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number6/(6-F)119-127.pdf)
19. Samir VORA (2002). "Primo-infection VIH : revue de la littérature et suivi à 5 ans de 15 patients sous bithérapie." <http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2002/VoraS/these.html>
20. (2003). "Référentiel National de Gynécologie 2003-2004 Cancer du col de l'utérus." [http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly\\_partie\\_Gyn%20co.pdf](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/Gyneco/Poly_partie_Gyn%20co.pdf)
21. (2003). "Cancer du col de l'utérus." [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/cancero/CANCER\\_COL\\_UTERUS.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/CANCER_COL_UTERUS.pdf)
22. (2003). "Incidence des cancers ne définissant pas le SIDA avant et pendant la période des HAART chez des patients infectés par le VIH."

[http://64.233.179.104/search?q=cache:FqX3\\_V9R2FEJ:www.ccde.chups.jussieu.fr/fhdh/VF/Res/RS10\\_2001/rs10\\_k.html+French+Hospital+Database+on+HIV+%5BFHDH%5D+&hl=fr&gl=fr&ct=clnk&cd=4&lr=lang\\_fr](http://64.233.179.104/search?q=cache:FqX3_V9R2FEJ:www.ccde.chups.jussieu.fr/fhdh/VF/Res/RS10_2001/rs10_k.html+French+Hospital+Database+on+HIV+%5BFHDH%5D+&hl=fr&gl=fr&ct=clnk&cd=4&lr=lang_fr)

23. Service de gastro-entérologie et hépatologie CHUV Lausanne (2003). "Oesophagites infectieuses." [http://www.gastro-hepato.ch/glg\\_home/glg\\_attitudes\\_cliniques/glg\\_cch\\_oesophagite\\_inf.htm](http://www.gastro-hepato.ch/glg_home/glg_attitudes_cliniques/glg_cch_oesophagite_inf.htm)
24. (2003). "Dermite séborrhéique." <http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/indexDisplay.cfm?ImageID=563515490>
25. (2003). "Candidose oesophagienne." [http://medecinetropicale.free.fr/sida\\_tropical.html](http://medecinetropicale.free.fr/sida_tropical.html)
26. (2004). "Cryptosporidiose." <http://medecinetropicale.free.fr/cascryptosporidiose.htm>
27. (2004). "MST." [http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/Dcem2/Infectieux//095\\_MST.pdf](http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/Dcem2/Infectieux//095_MST.pdf)
28. Gilles Furelaud et Benjamin Pavie (Oncologie Virale, UPR 9045 CNRS, Institut A. Lwoff, Villejuif) (2004). "Le virus du sida." <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/6diagnostic.htm>
29. (2004). "Dysplasie du col utérin." <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.20.5.html>
30. (2004). "Ulcérations génitales." <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gyneco/POLY.Chp.5.html>
31. (2004). "Groupe de travail sur l'évolution du DMI2." [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/dmi2/rapport\\_dmi2.pdf#search=%22DMI2%22](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/dmi2/rapport_dmi2.pdf#search=%22DMI2%22)
32. Centre international de recherche sur la Cancer (2005). "Bases anatomiques et pathologiques de l'inspection visuelle avec l'acide acétique (IVA) et avec le soluté de Lugol (IVL)." <http://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=2>
33. Cancérologie générale  
Pr J.F. HERON  
CAEN (2005). "Cancer du col utérin." [http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06\\_Classification/g06\\_cl16.html](http://www.oncoprof.net/Generale2000/g06_Classification/g06_cl16.html)

34. IARC screening group (2005). "Multinational cross-sectional studies to evaluate the performance of screening tests." [http://screening.iarc.fr/study\\_multicross.php?lang=1](http://screening.iarc.fr/study_multicross.php?lang=1)
35. ClinicalTrials.gov (2005). "Women's Interagency HIV Study (WIHS)." <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00000797?order=1>
36. (2005). "Microsporidiosis." <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Microsporidiosis.htm>
37. (2005). "Isosporose à Isospora belli." <http://medecinetropicale.free.fr/casisosporose.html>
38. Institut Pasteur (2005). "Les mycoses." <http://www.pasteur.fr/actu/presse/documentation/mycoses.htm>
39. (2005). "Anatomie de l'utérus." [http://www.e-sante.fr/fr/sante\\_magazine/sante\\_cancer/anatomie\\_uterus-9229-437-art.htm](http://www.e-sante.fr/fr/sante_magazine/sante_cancer/anatomie_uterus-9229-437-art.htm)
40. InVS (2005). "Les femmes et le VIH situation épidémiologique." [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/vih\\_femme\\_180305/889,1,Diapositive\\_1](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/vih_femme_180305/889,1,Diapositive_1)
41. (2005). "Titre du projet : Enquête sur les causes de décès des personnes infectées par le VIH - Mortalité 2005." [http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/M2005/TELECHARGTS/M2005\\_Protocole\\_2004\\_09\\_14.pdf](http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/M2005/TELECHARGTS/M2005_Protocole_2004_09_14.pdf)
42. (2005). "Classification OMS des hémopathies lymphoïdes." [http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab\\_hema/LLC/SLPOMS.html](http://www.med.univ-angers.fr/discipline/lab_hema/LLC/SLPOMS.html)
43. (2005). "La pneumocystose humaine." <http://www.google.fr/search?q=Pneumocystose+pulmonaire+sida+photo&hl=fr&lr=&start=20&sa=N>
44. (2005). "Qu'est-ce que le procédé DEXA (DXA) ?" <http://www.dexa.ch/index.php?id=inf&lang=fr&aktiv=25>
45. (2005). "Case Study - Anal Pap Smear: The Ins and Outs." <http://www.ushivconference.org/default.asp?action=article&ID=37>
46. IARC (2006). "Annexe 1 Classification de FIGO des carcinomes du col." <http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=2>

47. (2006). "Cancer de l'anus." <http://www.fmcgastro.org/include/PJ/181.ppt>
48. CATIE (2006). "La syphilis déjoue un antibiotique—la prudence s'impose lorsque l'azithromycine est utilisée." <http://www.catie.ca/nouvellescatie.nsf/259950eff0886a40852563ad00138c36/d143661bb2eebe528525710a005a7b86?OpenDocument>
49. Sida information suisse (2006). "Quelques pathologies associées au sida." [http://www.aids-info.ch/f\\_te/aas-f-kb.htm](http://www.aids-info.ch/f_te/aas-f-kb.htm)
50. (2006). "Cancers du col utérin : rappel histologique." <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.9.4.html>
51. (2006). "Sarcome de Kaposi de la peau à un stade précoce." [http://www.aids-info.ch/bilder/schule\\_aid/jpg\\_bilder/koch18\\_3.jpg](http://www.aids-info.ch/bilder/schule_aid/jpg_bilder/koch18_3.jpg)
52. (2001). "2001 Terminology." <http://bethesda2001.cancer.gov/terminology.html>
53. (2006). "Mise sur le marché du vaccin pour la prévention d'infections liées au virus papilloma." [http://recherche.sante.gouv.fr/search97cgi/s97\\_cgi?action=View&VdkVgwKey=http%3A%2F%2Fagmed%2Esante%2Egouv%2Efr%2Fhtm%2F10%2Ffilcoprs%2F061102%2Ehtm&DocOffset=1&DocsFound=1&QueryZip=gardasil&Collection=afssaps&SearchUrl=http%3A%2F%2Fcherche%2Esante%2Egouv%2Efr%2Fsearch97cgi%2Fs97%5Fcgi%3Faction%3Dsearch%26QueryZip%3Dgardasil%26ResultMaxDocs%3D200%26ResultTemplate%3Dinter%252Fafssaps%255Fliste%252Ehts%26QueryText%3Dgardasil%26Collection%3Dafssaps%26ResultStart%3D1%26ResultCount%3D10&&viewtemplate=inter%2Fafssaps%5Fvisu%2Ehts](http://recherche.sante.gouv.fr/search97cgi/s97_cgi?action=View&VdkVgwKey=http%3A%2F%2Fagmed%2Esante%2Egouv%2Efr%2Fhtm%2F10%2Ffilcoprs%2F061102%2Ehtm&DocOffset=1&DocsFound=1&QueryZip=gardasil&Collection=afssaps&SearchUrl=http%3A%2F%2Fcherche%2Esante%2Egouv%2Efr%2Fsearch97cgi%2Fs97%5Fcgi%3Faction%3Dsearch%26QueryZip%3Dgardasil%26ResultMaxDocs%3D200%26ResultTemplate%3Dinter%252Fafssaps%255Fliste%252Ehts%26QueryText%3Dgardasil%26Collection%3Dafssaps%26ResultStart%3D1%26ResultCount%3D10&&viewtemplate=inter%2Fafssaps%5Fvisu%2Ehts)
54. Institut national de santé publique du Québec (2003). "L'INFECTION AU VIRUS DU PAPILOME HUMAIN (VPH) RECENSION DES ÉCRITS ET CONSULTATION D'EXPERTS DANS UNE PERSPECTIVE DE SANTÉ PUBLIQUE Ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications." [http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/179\\_InfectionVPH.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/179_InfectionVPH.pdf)
55. (2003). "Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal." <http://www.anaes.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/anaesparametrage.nsf/accueilpresentation?readform&Default=y&>

56. (2007). "Groupe d'épidémiologie clinique du sida en Aquitaine (GECSA)." [http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/GECSA/Description\\_CO3\\_AQUITAINE.pdf](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RECHERCHE/GECSA/Description_CO3_AQUITAINE.pdf)
57. (2003). "Cancer du col de l'utérus." [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/cancero/CANCER\\_COL\\_UTERUS.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/cancero/CANCER_COL_UTERUS.pdf)
58. (2004). "Gynécologie et obstétrique pour les médecins généralistes. Quoi de neuf dans le dépistage du cancer du col?" <http://www.vigotmaloine.com/web/librairie/fiche.php?id=15901>
59. Centers of Diseases Control (1987). "Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome." <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>
60. (1992). "Centers of Diseases Control 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults." <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
61. Centre International de Recherche sur le Cancer (2001). "Le système Bethesda 2001." <http://screening.iarc.fr/atlasclassifbethesda.php?lang=2>
62. (2005). "Principales conclusions de la 1ère Conférence de Consensus Européenne sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez les patients co-infectés par le VIH." <http://www.infectiologie.com/public/congres/2005/CT/ct2-2-clumeck.pdf>
63. "candidoses buccales : photos." <http://www.pred.fr/candidoses/clinique/aigudiff.html>
64. (2002). "Femmes et VIH." <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy/chap19.pdf>
65. (2004). "Femmes et VIH." <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/delfraissy/chap19.pdf>
66. Société Française de Dermatologie (2005). "Candidose orale : photos." <http://www.sfdermato.net/enseignement/atlas/0019.norm.jpg>
67. InVs (2001). "Le retour de la syphilis en France : un signal de plus pour renforcer la prévention ! , Institut de Veille Sanitaire, Saint-Maurice." <http://www.invs.sante.fr/beh/2001/35-36/>

68. "The AIDS clinical trials group ACTG." <http://aactg.s-3.com/INDEX.HTM>
69. (2001). "Biologie de l'hépatite B : diagnostic et suivi de l'évolution." <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10912.html>
70. (2006). "VACCINS. Le premier vaccin préventif contre le cancer du col de..." <http://www.lesechos.fr/info/sante/4502826.htm>
71. (1996). "Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus."
72. "Syphilis : les sérologies." [http://www.e-sante.fr/fr/sante\\_magazine/analyses\\_biologiques/FTSerologie\\_syphilis\\_TPHAVDRL-3399-58-art.htm](http://www.e-sante.fr/fr/sante_magazine/analyses_biologiques/FTSerologie_syphilis_TPHAVDRL-3399-58-art.htm)
73. Federal Office of Public Health (2005). "Swiss HIV Cohort study." [http://www.shcs.ch/html/shcs\\_enter.htm](http://www.shcs.ch/html/shcs_enter.htm)
74. Institut Pasteur (2006). "Prise en charge des infections des voies respiratoires basses chez l'adulte immunocompétent." [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/inf\\_respir\\_long2006.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/inf_respir_long2006.pdf)
75. ACT UP Paris (2005). "Ménopause et VIH : faut-il traiter ?" <http://www.actupparis.org/article2294.html>
76. (2005). "Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004." [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse\\_descriptive\\_140205/rapport\\_analyse\\_descriptive.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140205/rapport_analyse_descriptive.pdf)
77. Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement  
Groupe d'étude mortalité 2000 "L'enquête Mortalité 2000." [http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/m2005/TELECHARGTS/M2000\\_Gazette.pdf](http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/m2005/TELECHARGTS/M2000_Gazette.pdf)
78. (2007). "Causes of Death among HIV-Infected Adults in France in 2005 and Evolution since 2000." <http://www.retroconference.org/2007/PDFs/976.pdf>
79. (2006). "

- Un vaccin contre le cancer du col de l'utérus."  
[http://www.m6.fr/cms/display.jsp?id=p2\\_469338](http://www.m6.fr/cms/display.jsp?id=p2_469338)
80. (2004). "La pneumocystose pulmonaire."  
<http://www.medinfos.com/principales/fichiers/pm-inf-sida4.shtml>
81. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (2004). "HIV Infection in Women." <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/womenhiv.htm>
82. (2003). "Rapport sur la santé bucco-dentaire dans le monde 2003."  
[http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_NMH\\_NPH\\_ORH\\_03.2\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_NMH_NPH_ORH_03.2_fre.pdf)
83. (2007). "Comment contracte-t-on l'hépatite B ? Comment puis-je m'en protéger?"  
<http://www.who.int/features/qa/11/fr/index.html>
84. Réseau de santé en cancérologie de la Région Lorraine (2003). "Référentiels utérus-col. Classification FIGO (1995)."  
[http://www.oncolor.org/referentiels/genital\\_feminin/col\\_uterus\\_classif.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/genital_feminin/col_uterus_classif.htm)
85. (2003). "Utérus. Corps (endomètre) : classifications."  
[http://www.oncolor.org/referentiels/genital\\_feminin/endometre\\_print.pdf](http://www.oncolor.org/referentiels/genital_feminin/endometre_print.pdf)
86. (2006). "Cancer bronchique non à petites cellules. Classification TNM (UICC 1997)."  
[http://www.oncolor.org/referentiels/thorax/can\\_bro\\_napc\\_classif.htm](http://www.oncolor.org/referentiels/thorax/can_bro_napc_classif.htm)
87. (2001). "Case Definition Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)."  
[http://www.paho.org/english/sha/be\\_v22n2-SIDA.htm](http://www.paho.org/english/sha/be_v22n2-SIDA.htm)
88. (2004). "Epidémiologie des virus oncogènes."  
<http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2004/Epivironc.html>
89. (2005). "Merck&Co et GSK dans la course pour un vaccin prometteur contre le HPV."  
<http://www.pharmaceutiques.com/phq/rdp/art/17041>
90. (2005). "État des connaissances sur l'hépatite C : épidémiologie, prise en charge et traitements actuels."  
<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=16904278>
91. (2001). "Prévention des infections opportunistes chez les adultes infectés par le VIH."  
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2002/02-354-01.pdf>

92. (2006). "Jour J pour le vaccin contre le cancer du col." [http://www.destinationsante.com/fr\\_depeche.php?id\\_rubrique=231&id\\_article=19943&cat=1](http://www.destinationsante.com/fr_depeche.php?id_rubrique=231&id_article=19943&cat=1)
93. (2002). "Dossier de presse : recrudescence de la syphilis." <http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/syphilis.pdf>
94. (2002). "  
A New Name (Pneumocystis jiroveci) for Pneumocystis from Humans." <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol8no9/02-0096.htm>
95. (2005). "Cancers et VIH." <http://www.actupparis.org/article2029.html>
96. (2005). "Altérations neurologiques dans le contexte de l'infection à VIH Zoom sur la LEMP." <http://www.actupparis.org/article1919.html>
97. (2006). "Prise en charge médicale des patients infectés par le VIH." [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni\\_sida/rapport\\_experts\\_2006.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf)
98. **Bastianetto S** (2003). " Le mini-examen de l'état mental (MMSE)."
99. (1993). "From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults." Jama **269**(6): 729-30.
100. (1993). "Proposed 'World Health Organization staging system for HIV infection and disease': preliminary testing by an international collaborative cross-sectional study. The WHO International Collaborating Group for the Study of the WHO Staging System." Aids **7**(5): 711-8.
101. (2000). "Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults." J Natl Cancer Inst **92**(22): 1823-30.
102. (2003). "Anuscopie haute résolution."
103. (2005). "STD vaccine breakthrough. Cervarix would prevent human papilloma virus which can lead to cervical cancer; FDA approval anticipated." Health News **11**(10): 6-7.
104. (2005). "WHO consultation on human papillomavirus vaccines." Wkly Epidemiol Rec **80**(35): 299-302.
105. (2005). "La cryptococcose."

106. **Abad LW, Schmitz HR, Parker R and Roubenoff R** (2002). "Cytokine responses differ by compartment and wasting status in patients with HIV infection and healthy controls." Cytokine **18**(5): 286-93.
107. **Ahdieh L, Munoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA and Shah K** (2000). "Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women." Am J Epidemiol **151**(12): 1148-57.
108. **Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, Moxley M, Palefsky J, Sacks H, Burk RD and Gange SJ** (2004). "Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women." J Natl Cancer Inst **96**(14): 1070-6.
109. **Albrecht H, Helm EB, Plettenberg A, Emminger C, Heise W, Schwartlander B and Stellbrink HJ** (1994). "Kaposi's sarcoma in HIV infected women in Germany: more evidence for sexual transmission. A report of 10 cases and review of the literature." Genitourin Med **70**(6): 394-8.
110. **Amanti C, Catracchia V, Conte S, Luzzatto L, Lo Russo M, Marino G and Moscaroli A** (2004). "Breast surgery in HIV-positive women." G Chir **25**(5): 180-2.
111. **Ancelle-Park R** (1993). "Expanded European AIDS case definition." Lancet **341**(8842): 441.
112. **Asnis GM and Migdal AL** (2005). "Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV." Neurology **64**(4): 768; author reply 768.
113. **Barbosa C, Macasaet M, Brockmann S, Sierra MF, Xia Z and Duerr A** (1997). "Pelvic inflammatory disease and human immunodeficiency virus infection." Obstet Gynecol **89**(1): 65-70.
114. **Barkan SE, Melnick SL, Preston-Martin S, Weber K, Kalish LA, Miotti P, Young M, Greenblatt R, Sacks H and Feldman J** (1998). "The Women's Interagency HIV Study. WIHS Collaborative Study Group." Epidemiology **9**(2): 117-25.
115. **Batterham MJ and Garsia R** (2001). "A comparison of megestrol acetate, nandrolone decanoate and dietary counselling for HIV associated weight loss." Int J Androl **24**(4): 232-40.

116. **Beral V, Peterman TA, Berkelman RL and Jaffe HW** (1990). "Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection?" Lancet **335**(8682): 123-8.
117. **Bergmann M, Kuchelmeister K, Winkelmueller W, Braun W, Behrens E and von Wild K** (1993). "Primary intracerebral non-Hodgkin's lymphoma--a clinicopathologic study." Zentralbl Neurochir **54**(3): 110-8.
118. **Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D and The CEGCdiedsdliU** (2000). "Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases : France 1990-1993." International journal of epidemiology **29**(1): 168-174.
119. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Ceron D, Boue F, Costagliola D and Raphael M (2001). "Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy." Blood **98**(8): 2339-44.
120. **Biggar RJ and Rabkin CS** (1996). "The epidemiology of AIDS--related neoplasms." Hematol Oncol Clin North Am **10**(5): 997-1010.
121. **Boivin S, Catteau B, Piette F and Thomas P** (2003). "Aspects cliniques dermatologiques des infections a VZV chez l' immunodeprime  
Cutaneous manifestations of varicella zoster virus infections in Aids immunosuppressed patients." Revue francaise d'allergologie et d'immunologie clinique **43**(4): 261-272.
122. **Bong CT, Harezlak J, Katz BP and Spinola SM** (2002). "Men are more susceptible than women to pustule formation in the experimental model of Haemophilus ducreyi infection." Sex Transm Dis **29**(2): 114-8.
123. **Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chene G and Morlat P** (2004). "Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy." Cancer **101**(2): 317-24.
124. **Boue F and Lebbe C** (2003). "Le sarcome de Kaposi : Cancer et VIH  
Kaposi's sarcoma." Bulletin du cancer **90**(5): 393-398.
125. **Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, Cappiello T, Leoncini L, Migliore G, Agarossi A and Syrjanen K** (2003). "Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up." Int J STD AIDS **14**(6): 417-25.

126. **Breton G and Dupont B** (2005). "Syndromes de reconstitution immunologique au cours des mycoses systemiques chez les patients infectes par le VIH  
Immune reconstitution syndrome in systemic mycoses in HIV infected patients." Journal de mycologie medicale Paris **15**(2): 77-92.
127. **Brew BJ** (2004). "Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex." Aids **18 Suppl 1**: S75-8.
128. **Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH and Fife KH** (1999). "Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients." J Clin Microbiol **37**(10): 3316-22.
129. **Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM and Zamudio J** (2003). "Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy." Aids **17**(13): 1917-23.
130. **Burke M, Furman A, Hoffman M, Marmor S, Blum A and Yust I** (2004). "Lung cancer in patients with HIV infection: is it AIDS-related?" HIV Med **5**(2): 110-4.
131. **Caiaffa WT, Graham NM and Vlahov D** (1993). "Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection." Am J Epidemiol **138**(11): 909-22.
132. **Campisi G, Pizzo G, Mancuso S and Margiotta V** (2001). "Gender differences in human immunodeficiency virus-related oral lesions: an Italian study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **91**(5): 546-51.
133. **Capoulade-Metay C, Ma L, Truong LX, Dudoit Y, Versmisse P, Nguyen NV, Nguyen M, Scott-Algara D, Barre-Sinoussi F, Debre P, Bismuth G, Pancino G and Theodorou I** (2004). "New CCR5 variants associated with reduced HIV coreceptor function in southeast Asia." Aids **18**(17): 2243-52.
134. **Casolati E, Agarossi A, Valieri M and Ferrazzi E** (2003). "Vulvar neoplasia in HIV positive women: a review." Med Wieku Rozwoj **7**(4 Pt 1): 487-93.
135. **Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW and Knowles DM** (1995). "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas." N Engl J Med **332**(18): 1186-91.
136. **Chang HR, Dulloo AG and Bistrrian BR** (1998). "Role of cytokines in AIDS wasting." Nutrition **14**(11-12): 853-63.

137. **Chirouze C and Hoen B** (2006). "Follow up of HIV-infected patients on antiretroviral treatment." Rev Prat **56**(9): 966-75.
138. **Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, Squires K and Benson C** (2001). "Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies." J Infect Dis **184**(10): 1325-7.
139. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordoni A, De Weck D and Franceschi S (2005). "Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy." J Natl Cancer Inst **97**(6): 425-32.
140. **Cohn JA, Gagnon S, Spence MR, Harrison DD, Kluzak TR, Langenberg P, Brinson C, Stein A and Hellinger J** (2001). "The role of human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay and repeated cervical cytologic examination in the detection of cervical intraepithelial neoplasia among human immunodeficiency virus-infected women. Cervical Disease Study Group of the American Foundation for AIDS Research Community Based Clinical Trials Network." Am J Obstet Gynecol **184**(3): 322-30.
141. **Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D and Wright TC** (2002). "HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study." Lancet **359**(9301): 108-13.
142. **Coogan MM, Greenspan J and Challacombe SJ** (2005). "Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus." Bull World Health Organ **83**(9): 700-6.
143. **Cook JA, Grey D, Burke J, Cohen MH, Gurtman AC, Richardson JL, Wilson TE, Young MA and Hessol NA** (2004). "Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women." Am J Public Health **94**(7): 1133-40.
144. **Cooley TP, Hirschhorn LR and O'Keane JC** (1996). "Kaposi's sarcoma in women with AIDS." Aids **10**(11): 1221-5.
145. **Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, Devesa SS, Percy C, Yellin FJ, Lemp G, Hardy C, Geodert JJ and Blattner WA** (1997). "Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group." Int J Cancer **73**(5): 645-50.
146. **Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, Goldbaum GM, Holmes KK, Surawicz CM and Kiviat NB** (1998). "Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection." Aids **12**(10): 1177-84.

147. **Cu-Uvin S, Hogan JW, Caliendo AM, Harwell J, Mayer KH and Carpenter CC** (2001). "Association between bacterial vaginosis and expression of human immunodeficiency virus type 1 RNA in the female genital tract." Clin Infect Dis **33**(6): 894-6.
148. **Cu-Uvin S, Hogan JW, Warren D, Klein RS, Peipert J, Schuman P, Holmberg S, Anderson J, Schoenbaum E, Vlahov D and Mayer KH** (1999). "Prevalence of lower genital tract infections among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and high-risk HIV-seronegative women. HIV Epidemiology Research Study Group." Clin Infect Dis **29**(5): 1145-50.
149. **Cu-Uvin S, Ko H, Jamieson DJ, Hogan JW, Schuman P, Anderson J and Klein RS** (2002). "Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection." Clin Infect Dis **34**(10): 1406-11.
150. **Dahiya S, Mathur SR, Iyer VK, Kapila K and Verma K** (2005). "Diagnosis of Pneumocystis pneumonia by bronchoalveolar lavage cytology: experience at a tertiary care centre in India." Indian J Chest Dis Allied Sci **47**(4): 259-65.
151. **Dal Maso L, Serraino D and Franceschi S** (2001). "Epidemiology of AIDS-related tumours in developed and developing countries." Eur J Cancer **37**(10): 1188-201.
152. **Dal Maso L, Serraino D and Franceschi S** (2001). "Epidemiology of HIV-associated malignancies." Cancer Treat Res **104**: 1-18.
153. **Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA and McDougall JK** (2004). "Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer." Cancer **101**(2): 270-80.
154. **Daling JR and Sherman KJ** (1992). "Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix." IARC Sci Publ **119**: 223-41.
155. **de Faria PR, Vargas PA, Saldiva PH, Bohm GM, Mauad T and de Almeida OP** (2005). "Tongue disease in advanced AIDS." Oral Dis **11**(2): 72-80.
156. **DeMario MD and Liebowitz DN** (1998). "Lymphomas in the immunocompromised patient." Semin Oncol **25**(4): 492-502.
157. **Dezube BJ** (2000). "New therapies for the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma." Curr Opin Oncol **12**(5): 445-9.

158. **Dezube BJ, Pantanowitz L and Aboulafia DM** (2004). "Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment." AIDS Read **14**(5): 236-8, 243-4, 251-3.
159. Di Lorenzo G, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L, Di Trollo R, De Placido S and Dezube BJ (2007). "Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma." Lancet Oncol **8**(2): 167-76.
160. **Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM, Sullivan MP, Hemphill L, Lees RS, Schoenfeld D and Grinspoon S** (2005). "Increased cardiovascular disease risk indices in HIV-infected women." J Acquir Immune Defic Syndr **39**(1): 44-54.
161. **Dubois B, Slachevsky A, Litvan I and Pillon B** (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology **55**(11): 1621-6.
162. **Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B and Michel B** (2002). ""The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease." Presse Med **31**(36): 1696-9.
163. **Duerr A, Heilig CM, Meikle SF, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo A and Sobel JD** (2003). "Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: Risk factors and severity." Obstet Gynecol **101**(3): 548-56.
164. **Dupont C, Bougnoux ME, Turner L, Rouveix E and Dorra M** (1996). "Microbiological findings about pulmonary cryptosporidiosis in two AIDS patients." J Clin Microbiol **34**(1): 227-9.
165. **Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, Aegerter P, Berthe H, de Truchis P, Zucman D, Rouveix E and Saiag P** (2000). "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'immunodeficiency humaine." Aids **14**(8): 987-93.
166. **Durante AJ, Williams AB, Da CM, Darragh TM, Khoshnood K and Palefsky JM** (2003). "Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women." Cancer epidemiology biomarkers and prevention **12**(7): 638-642.
167. **Durante AJ, Williams AB, Da Costa M, Darragh TM, Khoshnood K and Palefsky JM** (2003). "Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **12**(7): 638-42.
168. **Durdevic S** (2004). "Dilemmas in the surgical treatment of cervical cancer." Med Pregl **57**(11-12): 566-72.

169. **Ehouo F, Yotio A, Koffi-Aka V, Mobio M and Kaloga A** (2005). "Nasal cutaneous cryptococcosis localization." Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) **126**(2): 127-8.
170. **Elit L, Voruganti S and Simunovic M** (2005). "Invasive vulvar cancer in a woman with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature." Gynecol Oncol **98**(1): 151-4.
171. **Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K and Wright TC, Jr.** (2000). "Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women." Jama **283**(8): 1031-7.
172. **El-Shalakany A, Hassan SS, Ammar E, Ibrahim MA, Salam MA and Farid M** (2004). "Direct visual inspection of the cervix for the detection of premalignant lesions." J Low Genit Tract Dis **8**(1): 16-20.
173. **Eversole LR, Stone CE and Beckman AM** (1988). "Detection of EBV and HPV DNA sequences in oral "hairy" leukoplakia by in situ hybridization." J Med Virol **26**(3): 271-7.
174. **Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, Piessens E, Kovacs A, Anastos K and Cohen MH** (2002). "Prevalence and predictors of Toxoplasma seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection." Clin Infect Dis **35**(11): 1414-7.
175. **Fantry LE, Zhan M, Taylor GH, Sill AM and Flaws JA** (2005). "Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women." AIDS Patient Care STDS **19**(11): 703-11.
176. **Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabo EV, Melzi S, Bini T, Sardanelli F, Cornalba G and Monforte AD** (2005). "Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects." Bone.
177. **Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schrager LK, Schreiber K, Munk G, Friedland GH and Klein RS** (1990). "Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus." J Acquir Immune Defic Syndr **3**(9): 896-903.
178. **Feldman JG, Chirgwin K, Dehovitz JA and Minkoff H** (1997). "The association of smoking and risk of condyloma acuminatum in women." Obstet Gynecol **89**(3): 346-50.

179. **Ferry T, Ponceau B, Gaultier JB, Piens MA, Biron F, Picot S, Chidiac C and Peyramond D** (2005). "Disseminated cryptococcosis and histoplasmosis co-infection in a HIV-infected woman in France." J Infect **51**(3): e173-6.
180. **Fiedler M, Campo-Fernandez B, Laich A, Moser B, Stockl P, Jansen-Durr P and Zwerschke W** (2005). "Purification and characterisation of the E7 oncoproteins of the high-risk human papillomavirus types 16 and 18." J Virol Methods.
181. Franceschi S, Dal Maso L, Arniani S, Crosignani P, VerCELLI M, Simonato L, Falcini F, Zanetti R, Barchielli A, Serraino D and Rezza G (1998). "Risk of cancer other than Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in persons with AIDS in Italy. Cancer and AIDS Registry Linkage Study." Br J Cancer **78**(7): 966-70.
182. **Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA and Hayes RJ** (2006). "Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies." Aids **20**(1): 73-83.
183. **French R and Brocklehurst P** (1998). "The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis." Br J Obstet Gynaecol **105**(8): 827-35.
184. **Friis S, Kjaer SK, Frisch M, Mellekjær L and Olsen JH** (1997). "Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata." J Infect Dis **175**(4): 743-8.
185. **Frisch M, Biggar RJ, Engels EA and Goedert JJ** (2001). "Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults." Jama **285**(13): 1736-45.
186. **Frisch M, Biggar RJ and Goedert JJ** (2000). "Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome." J Natl Cancer Inst **92**(18): 1500-10.
187. **Gaidano G, Capello D and Carbone A** (2000). "The molecular basis of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomagenesis." Semin Oncol **27**(4): 431-41.
188. **Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A and Fordyce EJ** (2001). "Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients." Am J Epidemiol **154**(6): 544-56.
189. **Gasnault J and Taoufik Y** (2006). "New trends in progressive multifocal leukoencephalopathy." Rev Neurol (Paris) **162**(1): 43-56.

190. **Gebo KA, Moore RD, Keruly JC and Chaisson RE** (1996). "Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients." J Infect Dis **173**(4): 857-62.
191. **Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, Meignin V and Oksenhendler E** (2003). "Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy." Aids **17**(1): 81-7.
192. **Gilad J, Walfisch A, Borer A and Schlaeffer F** (2003). "Gender differences and sex-specific manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in women." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **109**(2): 199-205.
193. **Glesby MJ, Hoover DR, Tan T, Shi Q, Gao W, French AL, Maurer T, Young M, Dehovitz J, Ru J and Anastos K** (2004). "Herpes zoster in women with and at risk for HIV: data from the Women's Interagency HIV Study." J Acquir Immune Defic Syndr **37**(5): 1604-9.
194. **Goedert JJ** (2000). "The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies." Semin Oncol **27**(4): 390-401.
195. **Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES and Biggar RJ** (1998). "Spectrum of AIDS-associated malignant disorders." Lancet **351**(9119): 1833-9.
196. **Greenblatt RM, Bacchetti P, Barkan S, Augenbraun M, Silver S, Delapenha R, Garcia P, Mathur U, Miotti P and Burns D** (1999). "Lower genital tract infections among HIV-infected and high-risk uninfected women: findings of the Women's Interagency HIV Study (WIHS)." Sex Transm Dis **26**(3): 143-51.
197. **Grinspoon S and Carr A** (2005). "Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults." N Engl J Med **352**(1): 48-62.
198. **Grinspoon S, Corcoran C, Miller K, Wang E, Hubbard J, Schoenfeld D, Anderson E, Basgoz N and Klibanski A** (1998). "Determinants of increased energy expenditure in HIV-infected women." Am J Clin Nutr **68**(3): 720-5.
199. **Guth AA** (1999). "Breast cancer and HIV: what do we know?" Am Surg **65**(3): 209-11.
200. **Hajjar M, Lacoste D, Brossard G, Morlat P, Dupon M, Salmi LR and Dabis F** (1992). "Non-acquired immune deficiency syndrome-defining malignancies in a hospital-based cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: Bordeaux, France, 1985-

1991. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine." J Natl Cancer Inst **84**(20): 1593-5.

201. **Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J, Diebold J, Lisse I, Pedersen C, Oksenhendler E, Marelle L and Pallesen G** (1993). "In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site." Blood **82**(2): 619-24.

202. **Hankins C, Coutlee F, Lapointe N, Simard P, Tran T, Samson J and Hum L** (1999). "Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. Canadian Women's HIV Study Group." Cmaj **160**(2): 185-91.

203. **Haramati LB and Wong J** (2000). "Intrathoracic Kaposi's sarcoma in women with AIDS." Chest **117**(2): 410-4.

204. **Harlow SD, Cohen M, Ohmit SE, Schuman P, Cu-Uvin S, Lin X, Greenblatt R, Gurtman A, Khalsa A, Minkoff H, Young MA and Klein RS** (2003). "Substance use and psychotherapeutic medications: a likely contributor to menstrual disorders in women who are seropositive for human immunodeficiency virus." Am J Obstet Gynecol **188**(4): 881-6.

205. Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, Anastos K, Burns D, Greenblatt R, Minkoff H, Muderspach L, Rompalo A, Warren D, Young MA and Klein RS (2000). "Effect of HIV infection on menstrual cycle length." J Acquir Immune Defic Syndr **24**(1): 68-75.

206. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W and Dubin G (2004). "Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial." Lancet **364**(9447): 1757-65.

207. **Heard I and Patey Oe** (2005). "Lesions ano-genitales liees a l' infection par les papillomavirus humains chez la femme. 12<sup>e</sup> Colloque sur le controle epidemiologique des maladies infectieuses, Paris, 27 mai 2005

Ano-genital lesions due to human papillomavirus infection in women. 12th Colloquium on epidemiological control of infectious diseases, Paris, 27 mai 2005." Medecine et maladies infectieuses **35**(5): 302-305.

208. **Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD and Orth G** (2002). "Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women." Aids **16**(13): 1799-802.

209. **Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD and Orth G** (2000). "Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load(1)." Obstet Gynecol **96**(3): 403-9.
210. **Heideman DA, Steenbergen RD, van der Torre J, Scheffner M, Alemany R, Gerritsen WR, Meijer CJ, Snijders PJ and van Beusechem VW** (2005). "Oncolytic adenovirus expressing a p53 variant resistant to degradation by HPV E6 protein exhibits potent and selective replication in cervical cancer." Mol Ther **12**(6): 1083-90.
211. **Heng MC, Heng SY and Allen SG** (1994). "Co-infection and synergy of human immunodeficiency virus-1 and herpes simplex virus-1." Lancet **343**(8892): 255-8.
212. **Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, Plaisance N, Tissot-Dupont H, Boue F, Lang JM and Costagliola D** (2003). "Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients." J Clin Oncol **21**(18): 3447-53.
213. **Hessol NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, Massad LS, Sacks HS, Silver S, Melnick S, Abulafia O and Levine AM** (2004). "Cancer risk among participants in the women's interagency HIV study." J Acquir Immune Defic Syndr **36**(4): 978-85.
214. **Hillemanns P, Ellerbrock TV, McPhillips S, Dole P, Alperstein S, Johnson D, Sun XW, Chiasson MA and Wright TC, Jr.** (1996). "Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women." Aids **10**(14): 1641-7.
215. **Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ and Burk RD** (1998). "Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women." The New England journal of medicine **338**(7): 423-428.
216. **Hoegsberg B, Abulafia O, Sedlis A, Feldman J, DesJalais D, Landesman S and Minkoff H** (1990). "Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus infection among women with pelvic inflammatory disease." Am J Obstet Gynecol **163**(4 Pt 1): 1135-9.
217. **Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HB, Baumann GP, Biller BM, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, Klibanski A, Phillips LS, Ridgway EC, Robbins RJ, Schlechte J, Sharma M, Thorner MO and Vance ML** (2004). "Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." J Clin Endocrinol Metab **89**(5): 2048-56.

218. **Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N and Palefsky JM** (2001). "Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women." Journal of the National Cancer Institute **93**(11): 843-849.
219. **Huang JS, Wilkie SJ, Sullivan MP and Grinspoon S** (2001). "Reduced bone density in androgen-deficient women with acquired immune deficiency syndrome wasting." J Clin Endocrinol Metab **86**(8): 3533-9.
220. Irwin KL, Moorman AC, O'Sullivan MJ, Sperling R, Koestler ME, Soto I, Rice R, Brodman M, Yasin S, Droese A, Zhang D, Schwartz DA and Byers RH (2000). "Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease." Obstet Gynecol **95**(4): 525-34.
221. **Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, Cu-Uvin S and Shah K** (2002). "Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection." Am J Obstet Gynecol **186**(1): 21-7.
222. **Jamieson DJ, Duerr A, Klein RS, Paramsothy P, Brown W, Cu-Uvin S, Rompalo A and Sobel J** (2001). "Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study." Obstet Gynecol **98**(4): 656-63.
223. **Jie C, Tulpule A, Zheng T, Masood R, Espina B and Gill PS** (1997). "Treatment of epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma." Curr Opin Oncol **9**(5): 433-9.
224. Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, Ziegler J and Volberding PA (1989). "AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco." Jama **261**(5): 719-24.
225. **Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, Levine AM and Scadden DT** (2005). "Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010." Blood **106**(5): 1538-43.
226. **Kaul R, Kimani J, Nagelkerke NJ, Plummer FA, Bwayo JJ, Brunham RC, Ngugi EN and Ronald A** (1997). "Risk factors for genital ulcerations in Kenyan sex workers. The role of human immunodeficiency virus type 1 infection." Sex Transm Dis **24**(7): 387-92.
227. **Kedes DH, Ganem D, Ameli N, Bacchetti P and Greenblatt R** (1997). "The prevalence of serum antibody to human herpesvirus 8 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus) among HIV-seropositive and high-risk HIV-seronegative women." Jama **277**(6): 478-81.

228. **Kerr-Layton JA, Stamm CA, Peterson LS and McGregor JA** (1998). "Chronic plasma cell endometritis in hysterectomy specimens of HIV-infected women: a retrospective analysis." Infect Dis Obstet Gynecol **6**(4): 186-90.
229. **Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, Antunes F, Miller V, Gatell JM, Katlama C, Lazzarin A, Skinhoj P and Barton SE** (2001). "Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy." Blood **98**(12): 3406-12.
230. **Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, Nansel TR, Yu KF and Andrews WW** (2004). "Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis." Obstet Gynecol **104**(2): 267-72.
231. **Kumar RM, Rizk DE and Khurana AK** (1997). "AIDS in pregnancy among Indian tribal women." Int J Gynaecol Obstet **56**(1): 59-60.
232. **Lacombe K and Pacanowski J** (2006). "HIV infection and comorbidities." Rev Prat **56**(9): 995-1004.
233. **Lane BJ and Provost-Craig MA** (2000). "Resting energy expenditure in asymptomatic HIV-infected females." J Womens Health Gend Based Med **9**(3): 321-7.
234. **Larsen U** (2002). "The effects of type of female circumcision on infertility and fertility in Sudan." Journal of biosocial science **34**(3): 363-377.
235. **Lavole A, Wislez M, Antoine M, Mayaud C, Milleron B and Cadranel J** (2006). "Lung cancer, a new challenge in the HIV-infected population." Lung Cancer **51**(1): 1-11.
236. **Lee YC, Holcomb K, Buhl A, Holden J and Abulafia O** (2000). "Rapid progression of primary vaginal squamous cell carcinoma in a young HIV-infected woman." Gynecol Oncol **78**(3 Pt 1): 380-2.
237. **Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto JE and Van Doorn LJ** (2002). "High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil." J Clin Microbiol **40**(9): 3341-5.
238. **Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, Heripret L, Costagliola D, May T and Chene G** (2005). "Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS." Int J Epidemiol **34**(1): 121-30.

239. **Lewis DA** (2003). "Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management." Sex Transm Infect **79**(1): 68-71.
240. **Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, Mastrorilli E, Taccagni G, Lazzarin A and Uberti-Foppa C** (2001). "Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy." J Infect Dis **184**(5): 547-51.
241. **Lortholary O, Nunez H, Brauner MW and Dromer F** (2004). "Pulmonary cryptococcosis." Semin Respir Crit Care Med **25**(2): 145-57.
242. **Lowndes CM** (2006). "Vaccines for cervical cancer." Epidemiol Infect **134**(1): 1-12.
243. **Luque AE, Demeter LM and Reichman RC** (1999). "Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection." J Infect Dis **179**(6): 1405-9.
244. **Lurain NS, Robert ES, Xu J, Camarca M, Landay A, Kovacs AA and Reichelderfer PS** (2004). "HIV type 1 and cytomegalovirus coinfection in the female genital tract." J Infect Dis **190**(3): 619-23.
245. **Macasaet MA, Duerr A, Thelmo W, Vernon SD and Unger ER** (1995). "Kaposi sarcoma presenting as a vulvar mass." Obstet Gynecol **86**(4 Pt 2): 695-7.
246. **Maiman M** (1998). "Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women." J Natl Cancer Inst Monogr(23): 43-9.
247. **Maiman M, Fruchter RG, Guy L, Cuthill S, Levine P and Serur E** (1993). "Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma." Cancer **71**(2): 402-6.
248. **Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G and Boyce J** (1990). "Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia." Gynecol Oncol **38**(3): 377-82.
249. **Malacara JM, Canto de Cetina T, Bassol S, Gonzalez N, Cacique L, Vera-Ramirez ML and Nava LE** (2002). "Symptoms at pre- and postmenopause in rural and urban women from three States of Mexico." Maturitas **43**(1): 11-9.

250. **Malkin JE, Morand P, Malvy D, Ly TD, Chanzy B, De LC, El HA and Herberg S** (2002). "Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population." Sexually transmitted infections **78**(3): 201-203.
251. **Malkoun I, Vidry E, Revenco E, Drobacheff MC, Berger E and Rumbach L** (2006). "Role of immunity in the development of progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of three patients with type B lymphoma and humoral immunodeficiency and six others with acquired immunodeficiency syndrome." Rev Neurol (Paris) **162**(1): 82-8.
252. **Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Alvarez FB, Bautista OM, Jansen KU and Barr E** (2006). "Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Randomized Controlled Trial." Obstet Gynecol **107**(1): 18-27.
253. **Margiotta V, Campisi G, Mancuso S, Accurso V and Abbadessa V** (1999). "HIV infection: oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population." J Oral Pathol Med **28**(4): 173-7.
254. **Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, Lavreys L, Hillier SL, Chohan B, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Bwayo J and Kreiss J** (1999). "Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition." J Infect Dis **180**(6): 1863-8.
255. **Masy E, Adriaenssens E, Montpellier C, Crepieux P, Mougel A, Quatannens B, Goormachtigh G, Faumont N, Meggetto F, Auriault C, Groux H and Coll J** (2002). "Human monocytic cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II latency and LMP-1-dependent proliferation." J Virol **76**(13): 6460-72.
256. **Matthews GV, Bower M, Mandalia S, Powles T, Nelson MR and Gazzard BG** (2000). "Changes in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy." Blood **96**(8): 2730-4.
257. **May T, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, Lewden C and Chene G** (2005). "<< Mortalite 2005 >> study in collaboration with Mortavic." Med Mal Infect **35 Suppl 2**: S28-30.
258. **Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ and Engels EA** (2003). "Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS." J Acquir Immune Defic Syndr **32**(5): 527-33.

259. **McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A and Sacktor N** (2003). "Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease." J Neurovirol **9**(2): 205-21.
260. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, Richardson BA, Corey L, Ashley RL, Mandaliya K, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ and Kreiss JK (2002). "Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1." Aids **16**(18): 2425-30.
261. **McGarvey ME, Tulpule A, Cai J, Zheng T, Masood R, Espina B, Arora N, Smith DL and Gill PS** (1998). "Emerging treatments for epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma." Curr Opin Oncol **10**(5): 413-21.
262. **Mehrabi M, Bagheri S, Leonard MK, Jr. and Perciaccante VJ** (2005). "Mucocutaneous manifestation of cryptococcal infection: report of a case and review of the literature." J Oral Maxillofac Surg **63**(10): 1543-9.
263. **Mesaric B, Lisic M, Kniewald T, Ugrinovic N and Begovac J** (2005). "Ocular manifestations in patients with human immunodeficiency virus infection before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy." Lijec Vjesn **127**(5-6): 123-8.
264. **Millon L, Piarroux R, Monod M and Meillet D** (2002). "Physiopathologie de la candidose oropharyngee au cours de l' infection par le VIH  
Physiopathology of oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients." Medecine et maladies infectieuses **32**(12): 696-703.
265. **Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S and Burk R** (1998). "A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women." Am J Obstet Gynecol **178**(5): 982-6.
266. **Minkoff HL, Eisenberger-Matityahu D, Feldman J, Burk R and Clarke L** (1999). "Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus." Am J Obstet Gynecol **180**(4): 824-36.
267. Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA, Berger TG, Nguyen P, Khalsa A, Gurtman A, Micci S, Young M, Holman S, Gange SJ and Greenblatt RM (2001). "Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS)." J Am Acad Dermatol **44**(5): 785-8.
268. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, Chiesi A, Phillips AN, Kirk O and Lundgren JD (2000). "AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study." Lancet **356**(9226): 291-6.

269. Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, Chevret S, de Gouvello A, Gobert JG, Balkan S and Derouin F (2002). "Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis." N Engl J Med 346(25): 1963-9.
270. **Moore RD and Chaisson RE** (1996). "Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort." Ann Intern Med 124(7): 633-42.
271. **Moraru RA and Grossman ME** (2000). "Palatal necrosis in an AIDS patient: a case of mucormycosis." Cutis 66(1): 15-8.
272. **Moscicki AB** (2005). "Impact of HPV infection in adolescent populations." J Adolesc Health 37(6 Suppl): S3-9.
273. **Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S and Xu J** (2004). "Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type." J Infect Dis 190(1): 37-45.
274. **Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, Darragh TM, Jay N, Powell K, Hanson E, Miller SB, Farhat S and Palefsky J** (1999). "Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8(2): 173-8.
275. **Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz AJ, Mandaliya K, Chohan B, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ and Corey L** (2000). "Cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virus-infected women: effects of hormonal contraception, pregnancy, and vitamin A deficiency." J Infect Dis 181(1): 58-63.
276. **Mostad SB, Kreiss JK, Ryncarz AJ, Overbaugh J, Mandaliya K, Chohan B, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ and Corey L** (1999). "Cervical shedding of cytomegalovirus in human immunodeficiency virus type 1-infected women." J Med Virol 59(4): 469-73.
277. **Mota F** (2003). "Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities." Acta Obstet Gynecol Scand 82(6): 505-9.
278. **Mulligan K, Zackin R, Clark RA, Alston-Smith B, Liu T, Sattler FR, Delves TB and Currier JS** (2005). "Effect of nandrolone decanoate therapy on weight and lean body mass in HIV-infected women with weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial." Arch Intern Med 165(5): 578-85.
279. **Myer L, Denny L, Telerant R, Souza M, Wright TC, Jr. and Kuhn L** (2005). "Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study." J Infect Dis 192(8): 1372-80.

280. **Nanda N, Michel RG, Kurdgelashvili G and Wendel KA** (2006). "Trichomoniasis and its treatment." Expert Rev Anti Infect Ther **4**(1): 125-35.
281. **Nasemann T, Kimmig W, Schaeg G and Mensing H** (1986). "Orale "hairy" leukoplakie <rule> elektronenoptische Schnelldiagnostik durch Negativ-Staining-Verfahren Leucoplasie "chevelue" orale <rule> diagnostic par microscopie electronique avec la technique de fixation negative. Oral hairy leukoplakia <rule> diagnosis by electronic microscopy using the negative staining technique." Hautarzt **37**(10): 571-572.
282. **Nasti G, Serraino D, Ridolfo A, Antinori A, Rizzardini G, Zeroli C, Nigro L, Tavio M, Vaccher E and Tirelli U** (1999). "AIDS-associated Kaposi's sarcoma is more aggressive in women: a study of 54 patients." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **20**(4): 337-41.
283. **Nemechek PM, Polsky B and Gottlieb MS** (2000). "Treatment guidelines for HIV-associated wasting." Mayo Clin Proc **75**(4): 386-94.
284. **Nugent RP, Krohn MA and Hillier SL** (1991). "Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation." J Clin Microbiol **29**(2): 297-301.
285. **Olinger GG, Hashemi FB, Sha BE and Spear GT** (1999). "Association of indicators of bacterial vaginosis with a female genital tract factor that induces expression of HIV-1." Aids **13**(14): 1905-12.
286. **Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N and Darragh TM** (1997). "Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **14**(5): 415-22.
287. **Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M and Greenblatt RM** (2001). "Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women." J Infect Dis **183**(3): 383-91.
288. **Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML and Jay N** (1998). "Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men." J Infect Dis **177**(2): 361-7.
289. **Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, Young M, Melnick S, Miotti P and Burk R** (1999). "Cervicovaginal human papillomavirus infection in

human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women." J Natl Cancer Inst **91**(3): 226-36.

290. **Pantanowitz L and Dezube BJ** (2001). "Breast cancer in women with HIV/AIDS." Jama **285**(24): 3090-1.

291. **Pautier P, Morice P and De CR** (2003). "Cancer du col et infection a VIH : Cancer et VIH HIV and uterine cervical cancer." Bulletin du cancer **90**(5): 399-404.

292. **Perez-Uribe A, Molina de Soschin D, Arenas R and Reyes M** (2005). "Primary cutaneous mucormycosis. Report of a case in a HIV patient." Rev Iberoam Micol **22**(2): 118-21.

293. Phelps RM, Smith DK, Heilig CM, Gardner LI, Carpenter CC, Klein RS, Jamieson DJ, Vlahov D, Schuman P and Holmberg SD (2001). "Cancer incidence in women with or at risk for HIV." Int J Cancer **94**(5): 753-7.

294. Philpott S, Weiser B, Tarwater P, Vermund SH, Kleeberger CA, Gange SJ, Anastos K, Cohen M, Greenblatt RM, Kovacs A, Minkoff H, Young MA, Miotti P, Dupuis M, Chen CH and Burger H (2003). "CC chemokine receptor 5 genotype and susceptibility to transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women." J Infect Dis **187**(4): 569-75.

295. **Piver MS, Rutledge F and Smith JP** (1974). "Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer." Obstet Gynecol **44**(2): 265-72.

296. **Pizzo G, Giammanco GM, Pecorella S, Campisi G, Mammina C and D'Angelo M** (2005). "Biotypes and randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) profiles of subgingival *Candida albicans* isolates in HIV infection." New Microbiol **28**(1): 75-82.

297. **Polsky B, Kotler D and Steinhart C** (2004). "Treatment guidelines for HIV-associated wasting." HIV Clin Trials **5**(1): 50-61.

298. **Porter SB and Sande MA** (1992). "Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome." N Engl J Med **327**(23): 1643-8.

299. **Poynard T, Ratziu V, Benmanov Y, Di Martino V, Bedossa P and Opolon P** (2000). "Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance." Semin Liver Dis **20**(1): 47-55.

300. **Pulendran B** (2004). "Modulating TH1/TH2 responses with microbes, dendritic cells, and pathogen recognition receptors." Immunol Res **29**(1-3): 187-96.

*Bibliographie*

301. **Rabeneck L, Hartigan PM, Huang IW, Soucek J and Wray NP** (1996). "Predicting progression to AIDS. An evaluation of two approaches." J Gen Intern Med **11**(10): 622-4.
302. **Rabkin CS and Yellin F** (1994). "Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1." J Natl Cancer Inst **86**(22): 1711-6.
303. **Ranzini AC, Chavez MR, Ghigliotty B and Porcelli M** (2002). "Thrombotic thrombocytopenic purpura and human immunodeficiency virus complicating pregnancy." Obstet Gynecol **100**(5 Pt 2): 1133-6.
304. Rezza G, Giuliani M, Branca M, Benedetto A, Migliore G, Garbuglia AR, D'Ubaldo C, Pezzotti P, Cappiello G, Pomponi Formiconi D, Suligoi B, Schiesari A, Ippolito G and Giacomini G (1997). "Determinants of squamous intraepithelial lesions (SIL) on Pap smear: the role of HPV infection and of HIV-1-induced immunosuppression. DIANAIDS Collaborative Study Group." Eur J Epidemiol **13**(8): 937-43.
305. **Richart RM** (1990). "A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia." Obstet Gynecol **75**(1): 131-3.
306. Rodriguez AC, Morera LA, Bratti C, Herrero R, Cox JT, Morales J, Alfaro M, Hutchinson M, Castle PE, Hildesheim A and Schiffman M (2004). "Performance of direct visual inspection of the cervix with acetic acid and magnification in a previously screened population." J Low Genit Tract Dis **8**(2): 132-8.
307. **Rojansky N and Anteby SO** (1996). "Gynecological neoplasias in the patient with HIV infection." Obstet Gynecol Surv **51**(11): 679-83.
308. Royal W, 3rd, Dupont B, McGuire D, Chang L, Goodkin K, Ernst T, Post MJ, Fish D, Pailloux G, Poncelet H, Concha M, Apuzzo L and Singer E (2003). "Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy." J Neurovirol **9**(3): 411-9.
309. **Royce RA, Thorp J, Granados JL and Savitz DA** (1999). "Bacterial vaginosis associated with HIV infection in pregnant women from North Carolina." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **20**(4): 382-6.
310. **Rudin C, Meier D, Pavic N, Nars PW, Berger R, Ohnacker H, Probst A and Erb P** (1993). "Intrauterine onset of symptomatic human immunodeficiency virus disease. The Swiss Collaborative Study Group "HIV and Pregnancy"." Pediatr Infect Dis J **12**(5): 411-4.

311. **Ryan EL, Morgello S, Isaacs K, Naseer M and Gerits P** (2004). "Neuropsychiatric impact of hepatitis C on advanced HIV." Neurology **62**(6): 957-62.
312. **Salami AK, Olatunji PO, Oluboyo PO, Akanbi AA, 2nd and Fawibe EA** (2006). "Bacterial pneumonia in the AIDS patients." West Afr J Med **25**(1): 1-5.
313. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, Branca M, Erzen M, Serpa-Hammes L, Matos J, Gontijo R, Braganca JF, Lima TP, Maeda MY, Lorincz A, Dores GB, Costa S, Syrjanen S and Syrjanen K (2005). "Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study." J Med Screen **12**(3): 142-9.
314. **Schacker T, Zeh J, Hu H, Shaughnessy M and Corey L** (2002). "Changes in plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA associated with herpes simplex virus reactivation and suppression." J Infect Dis **186**(12): 1718-25.
315. **Schneider A, Krause N, Kuhne-Heid R and Noschel H** (1996). "Preserving fertility in early cervix carcinoma: trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy." Zentralbl Gynakol **118**(1): 6-8.
316. **Schofer H** (2004). "Syphilis. Clinical aspects of Treponema pallidum infection." Hautarzt **55**(1): 112-9.
317. **Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, Mayer KH, Carpenter CC, Rompalo A, Duerr A, Smith DK, Warren D and Klein RS** (1998). "Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group." Clin Infect Dis **27**(5): 1161-7.
318. **Schwartlander B, Horsburgh CR, Jr., Hamouda O, Skarabis H and Koch MA** (1992). "Changes in the spectrum of AIDS-defining conditions and decrease in CD4+ lymphocyte counts at AIDS manifestation in Germany from 1986 to 1991." Aids **6**(4): 413-20.
319. Serraino D, Carrieri P, Pradier C, Bidoli E, Dorrucchi M, Ghetti E, Schiesari A, Zucconi R, Pezzotti P, Dellamonica P, Franceschi S and Rezza G (1999). "Risk of invasive cervical cancer among women with, or at risk for, HIV infection." Int J Cancer **82**(3): 334-7.
320. **Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C and Franceschi S** (2002). "Invasive cervical cancer as an AIDS-defining illness in Europe." Aids **16**(5): 781-6.

321. **Serraino D, Franceschi S, Dal Maso L and La Vecchia C** (1995). "HIV transmission and Kaposi's sarcoma among European women." Aids **9**(8): 971-3.
322. **Serraino D, Napoli PA, Zaccarelli M, Alliegro MB, Pezzotti P and Rezza G** (1996). "High frequency of invasive cervical cancer among female injecting drug users with AIDS in Italy." Aids **10**(9): 1041-2.
323. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, Serwadda D, Li C, Kiwanuka N, Hillier SL, Rabe L, Gaydos CA, Quinn TC and Konde-Lule J (1997). "HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis." Lancet **350**(9077): 546-50.
324. **Sewell CA and Anderson JR** (2001). "Cytomegalovirus disease in the lower female genital tract." AIDS Patient Care STDS **15**(9): 459-62.
325. **Sherer DM, Sanmugarajah J, Dalloul M, Temkin SM, Thanus J and Abulafia O** (2005). "Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with acquired immunodeficiency syndrome at 28 weeks gestation." Am J Perinatol **22**(4): 223-5.
326. **Shiboski CH, Hilton JF, Greenspan D, Westenhouse JL, Derish P, Vranizan K, Lifson AR, Canchola A, Katz MH, Cohen JB and et al.** (1994). "HIV-related oral manifestations in two cohorts of women in San Francisco." J Acquir Immune Defic Syndr **7**(9): 964-71.
327. **Shiboski CH, Hilton JF, Neuhaus JM, Canchola A and Greenspan D** (1996). "Human immunodeficiency virus-related oral manifestations and gender. A longitudinal analysis. The University of California, San Francisco Oral AIDS Center Epidemiology Collaborative Group." Arch Intern Med **156**(19): 2249-54.
328. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lyerly HK and Miralles GD (1998). "AIDS-related malignancies." Ann Med **30**(4): 323-44.
329. **Smith D** (1998). "The HIV Epidemiology Research Study, HIV Out-Patient Study, and the Spectrum of Disease Studies." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **17** **Suppl 1**: S17-9.
330. **Smith DK, Warren DL, Vlahov D, Schuman P, Stein MD, Greenberg BL and Holmberg SD** (1997). "Design and baseline participant characteristics of the Human Immunodeficiency Virus Epidemiology Research (HER) Study: a prospective cohort study of human immunodeficiency virus infection in US women." Am J Epidemiol **146**(6): 459-69.

331. **Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D, Forster SM, Harris JR, Steer P and Mason P** (1993). "Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia?" Br J Obstet Gynaecol **100**(2): 149-53.
332. **Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA and Meijer CJ** (2006). "HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications." J Pathol **208**(2): 152-64.
333. **Sorkin JD, Bolton PA, Greenblatt J, Sithisarankul P, Vlahov D and Graham NM** (1995). "Age, gender, and other predictors of the wasting syndrome among HIV-1-infected injecting drug users." Epidemiology **6**(2): 172-7.
334. **Spano JP, Atlan D, Breau JL and Farge D** (2002). "AIDS and non-AIDS-related malignancies: a new vexing challenge in HIV-positive patients. Part II. Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers." Eur J Intern Med **13**(4): 227-232.
335. **Spano JP and Blay JY** (2003). "Cancers associated with HIV infection: significant progress, new challenges." Bull Cancer **90**(5): 377.
336. **Spano JP, Carcelain G, Katlama C and Costagliola D** (2006). "Non-AIDS-defining malignancies in HIV patients: clinical features and perspectives." Bull Cancer **93**(1): 37-42.
337. **Spano JP and Faivre S** (2003). "Non-AIDS-related malignancies: prognostic and treatment." Bull Cancer **90**(5): 413-8.
338. **Spano JP, Massiani MA, Bentata M, Rixe O, Friard S, Bossi P, Rouges F, Katlama C, Breau JL, Morere JF, Khayat D and Couderc LJ** (2004). "Lung cancer in patients with HIV Infection and review of the literature." Med Oncol **21**(2): 109-15.
339. **Sperling RS, Friedman F, Jr., Joyner M, Brodman M and Dottino P** (1991). "Seroprevalence of human immunodeficiency virus in women admitted to the hospital with pelvic inflammatory disease." J Reprod Med **36**(2): 122-4.
340. **Spina M, Sandri S and Tirelli U** (1999). "Hodgkin's disease in HIV-infected individuals." Curr Opin Oncol **11**(6): 522-6.
341. **Spina M and Tirelli U** (2005). "Rituximab for HIV-associated lymphoma: weighing the benefits and risks." Curr Opin Oncol **17**(5): 462-5.
342. **Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, De Santolo A, Polatti F and Filice G** (2001). "Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in

cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women." Obstet Gynecol **97**(6): 999-1004.

343. **Stewart JA, Reef SE, Pellett PE, Corey L and Whitley RJ** (1995). "Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus." Clin Infect Dis **21 Suppl 1**: S114-20.

344. **Stover CT, Smith DK, Schmid DS, Pellett PE, Stewart JA, Klein RS, Mayer K, Vlahov D, Schuman P and Cannon MJ** (2003). "Prevalence of and risk factors for viral infections among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and high-risk HIV-uninfected women." J Infect Dis **187**(9): 1388-96.

345. **Stringer JR, Beard CB, Miller RF and Wakefield AE** (2002). "A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans." Emerg Infect Dis **8**(9): 891-6.

346. **Stringer JR, Cushion MT and Wakefield AE** (2001). "New nomenclature for the genus *Pneumocystis*." J Eukaryot Microbiol Suppl: 184S-189S.

347. **Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL and Ward JW** (1998). "Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected persons: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project." Blood **91**(1): 301-8.

348. **Swanson B, Hershov RC, Sha BE, Benson CA, Cohen M and Gunfeld C** (2000). "Body composition in HIV-infected women." Nutrition **16**(11-12): 1064-8.

349. **Swygard H, Sena AC, Hobbs MM and Cohen MS** (2004). "Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management." Sex Transm Infect **80**(2): 91-5.

350. **Taylor G, Wolff T, Khanna N, Furth P and Langenberg P** (2004). "Genital dysplasia in women infected with human immunodeficiency virus." J Am Board Fam Pract **17**(2): 108-13.

351. **Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, Stracke H and Bretzel RG** (2003). "Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy." J Infect **46**(4): 221-7.

352. **Tirelli U, Errante D, Dolcetti R, Gloghini A, Serraino D, Vaccher E, Franceschi S, Boiocchi M and Carbone A** (1995). "Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors." J Clin Oncol **13**(7): 1758-67.

353. **Tirelli U, Spina M, Sandri S, Serraino D, Gobitti C, Fasan M, Sinicco A, Garavelli P, Ridolfo AL and Vaccher E** (2000). "Lung carcinoma in 36 patients with human immunodeficiency virus infection. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors." Cancer **88**(3): 563-9.
354. **Troncoso A, Gulotta H, Benetucci J and Rodriguez Rios E** (2005). "Genital manifestations in women with AIDS." J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill) **4**(1): 16-9.
355. **Trottier H and Franco EL** (2005). "The epidemiology of genital human papillomavirus infection." Vaccine.
356. **Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR and Sacktor NC** (2004). "Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms." Aids **18 Suppl 1**: S79-86.
357. **Valerga M, Viola C, Thwaites A, Bases O, Ambroggi M, Poggi S and Marino R** (2005). "Mycobacterium bovis tuberculosis in a female patient with AIDS." Rev Argent Microbiol **37**(2): 96-8.
358. **Vance DE and Burrage JW** (2006). "Promoting successful cognitive aging in adults with HIV: strategies for intervention." J Gerontol Nurs **32**(11): 34-41.
359. **Venkatesh PA, Bosch RJ, McIntosh K, Mugusi F, Msamanga G and Fawzi WW** (2005). "Predictors of incident tuberculosis among HIV-1-infected women in Tanzania." Int J Tuberc Lung Dis **9**(10): 1105-11.
360. **Voutsadakis IA and Silverman LR** (2002). "Breast cancer in HIV-positive women: a report of four cases and review of the literature." Cancer Invest **20**(4): 452-7.
361. **Waggoner SE** (2003). "Cervical cancer." Lancet **361**(9376): 2217-25.
362. Warren D, Klein RS, Sobel J, Kieke B, Jr., Brown W, Schuman P, Anderson J, Cu-Uvin S, Mayer K, Jamieson DJ, Holmberg S and Duerr A (2001). "A multicenter study of bacterial vaginosis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection." Infect Dis Obstet Gynecol **9**(3): 133-41.
363. Watts DH, Fazzari M, Minkoff H, Hillier SL, Sha B, Glesby M, Levine AM, Burk R, Palefsky JM, Moxley M, Ahdieh-Grant L and Strickler HD (2005). "Effects of bacterial vaginosis and other genital infections on the natural history of human papillomavirus infection in HIV-1-infected and high-risk HIV-1-uninfected women." J Infect Dis **191**(7): 1129-39.

364. **Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ and Wieland U** (2003). "Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated." J Clin Microbiol **41**(6): 2763-7.
365. **Weisser M, Rudin C, Bategay M, Pfluger D, Kully C and Egger M** (1998). "Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies." J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol **17**(5): 404-10.
366. **Weniger BG, Quinhoes EP, Sereno AB, de Perez MA, Krebs JW, Ismael C, Sion FS, Ramos-Filho CF, de Sa CA, Byers RH and et al.** (1992). "A simplified surveillance case definition of AIDS derived from empirical clinical data. The Clinical AIDS Study Group, and the Working Group on AIDS case definition." J Acquir Immune Defic Syndr **5**(12): 1212-23.
367. **Wig N, Anupama P, Singh S, Handa R, Aggarwal P, Dwivedi SN, Jaiikhani BL and Wali JP** (2005). "Tumor necrosis factor-alpha levels in patients with HIV with wasting in South Asia." AIDS Patient Care STDS **19**(4): 212-5.
368. **Winter R** (1998). "Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix." J Obstet Gynaecol Res **24**(6): 433-6.
369. **Wright JD, Li J, Gerhard DS, Zhang Z, Huettner PC, Powell MA, Gibb RK, Herzog TJ, Mutch DG, Trinkaus KM and Rader JS** (2005). "Human papillomavirus type and tobacco use as predictors of survival in early stage cervical carcinoma." Gynecol Oncol **98**(1): 84-91.
370. **Wright PW, Hoesley CJ, Squires KE, Croom-Rivers A, Weiss HL and Gnann JW, Jr.** (2003). "A prospective study of genital herpes simplex virus type 2 infection in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-seropositive women: correlations with CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA level." Clin Infect Dis **36**(2): 207-11.
371. **Yin M, Dobkin J, Brudney K, Becker C, Zadel JL, Manandhar M, Adesso V and Shane E** (2005). "Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women." Osteoporos Int **16**(11): 1345-52.