

Objectifs

- Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH
- Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH
- Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat
- Reconnaître une primo-infection par le VIH
- Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH
- Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH
- Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance
- Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge

Points importants

- Connaître les modes de prévention.
- Sérologie avec accord du patient, annonce par un médecin lors d'une consultation. Respect de la confidentialité.
- Trithérapie antirétrovirale à instaurer sans délai (« vraies » urgences = accidents d'exposition au risque viral (AEV) et primo-infection). Patient informé et ayant compris la nécessité d'une observance parfaite.
- Traitement antirétroviral indiqué pour toute personne infectée par le VIH, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4.
- Prophylaxies primaires des infections opportunistes.
- 5 classes principales d'antirétroviraux, 5 cibles principales : corécepteur CCR5, gp41, transcriptase inverse, intégrase, protéase.
- La prescription des antirétroviraux répond à des règles qu'il convient de respecter au risque de voir un échec virologique.
- Éducation thérapeutique et aide à l'observance assurées par une équipe multiprofessionnelle médicosociale.
- Déclaration obligatoire anonyme de de l'infection par le VIH et du sida.

1 Bases pour comprendre

1. Le VIH

▪ Virus

- Membre de la famille des **rétrovirus**.
- Grande variabilité génomique : types VIH-1 (les plus répandus) et VIH-2 (essentiellement en Afrique de l'Ouest).

▪ Cycle de réplication (FUE6-165-1)

1^{re} étape

- Reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le **récepteur primaire CD4** de la cellule hôte, entraînant une modification conformationnelle de la gp120 capable alors de se fixer aux **corécepteurs membranaires CXCR4 ou CCR5**.
- Puis adsorption et pénétration du virus dans la cellule cible (cellules porteuses des récepteurs membranaires nécessaires à l'entrée du virus).

2^e étape

Rétrotranscription de l'ARN viral en ADN bicaténaire grâce à la **transcriptase inverse virale** qui est responsable d'erreurs fréquentes à l'origine de la variabilité génétique du VIH, puis **intégration** au sein du génome de la cellule cible grâce à l'**intégrase virale**.

Étapes suivantes : production de nouvelles particules virales avec successivement :

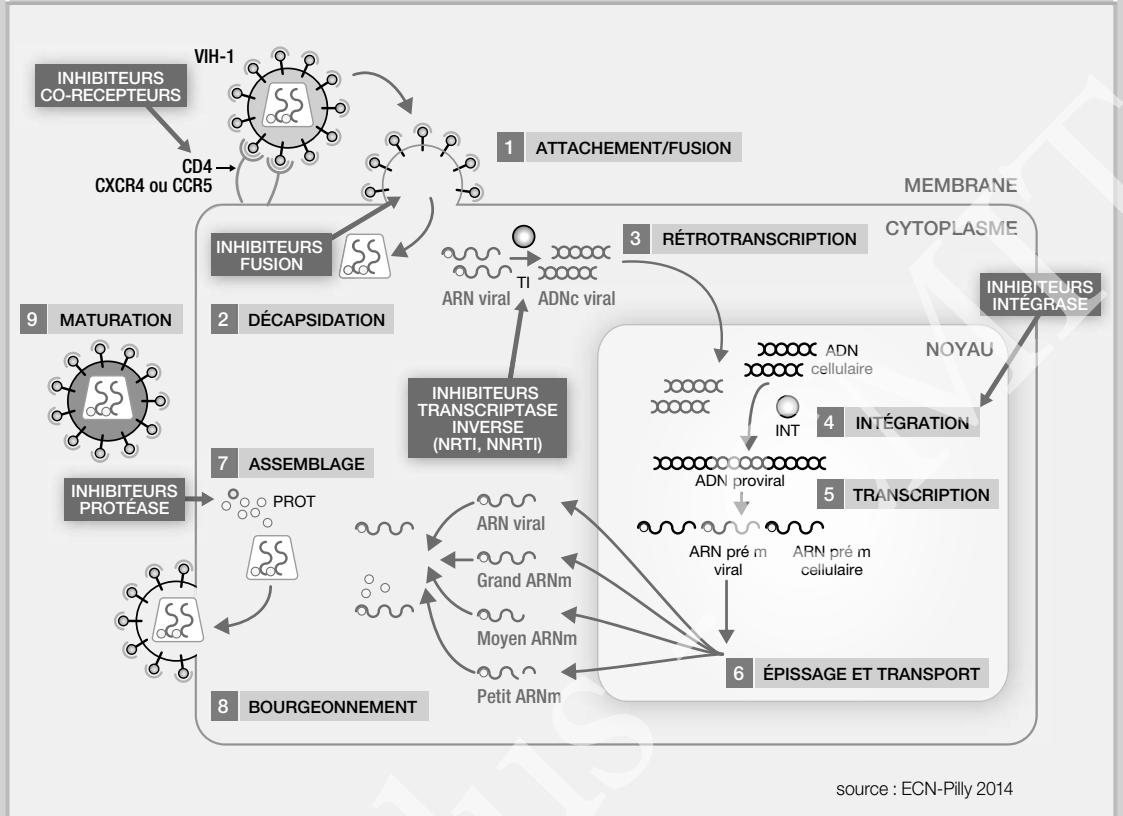
- transcription de l'ADN proviral en ARN messager viral
- traduction des ARN messagers en protéines virales
- clivage, puis assemblage des protéines virales après intervention de la **protéase virale**
- formation de nouvelles particules virales libérées dans le secteur extracellulaire et pouvant infecter d'autres cellules. La cellule cible meurt.

La réplication du virus est intense : environ 1 à 10 milliards de virions sont produits chaque jour par une personne infectée non traitée.

2. Physiopathologie de l'infection à VIH

- Infection virale chronique évoluant sur plusieurs années.
- Cellules cibles du VIH = cellules porteuses des récepteurs membranaires CD4 nécessaires à l'entrée du virus : lymphocytes T CD4, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans, cellules de la microglie cérébrale.
- Dès la contamination (primo-infection) :
 - réplication active du virus avec diffusion dans l'organisme, établissement rapide de **réservoirs viraux** (ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif, système nerveux central) avec intégration du VIH dans le génome des cellules hôtes.
 - induction de réponses immunes spécifiques humorales et cellulaires entraînant, dans un premier temps, une réduction et un contrôle de la production virale.

FUE6-165-1 : Cycle de réplication du VIH avec sites d'action des différentes classes d'antirétroviraux



- Dans un second temps, destruction progressive du système immunitaire : directement par infection des lymphocytes T CD4 dont le nombre va diminuer progressivement (de 50 à 100/mm³ par an), et indirectement du fait d'une activation immunitaire contribuant à la perte des lymphocytes T CD4 et responsable d'une inflammation délétère pour l'organisme.
- Conséquence = **Syndrôme d'Immunodéficience Acquise** ou Sida, défini par la survenue d'affections opportunistes liées à une immunodépression cellulaire avancée, en général lorsque le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200/mm³.
- La médiane d'évolution entre primo-infection et Sida est de 10 ans mais il existe une grande variabilité interindividuelle entre les patients dits «progressseurs rapides» (Sida en 2 à 3 ans) et ceux appelés «non-progressseurs».
- On ne guérit pas du VIH à l'heure actuelle.

3. Les antirétroviraux

Ce sont des substances produites par synthèse, capables d'inhiber la réplication virale du VIH et regroupées en classes selon leur cible.

Les 5 cibles des antirétroviraux :

- Le co-récepteur CCR5 du CD4
- La glycoprotéine gp41
- La transcriptase inverse virale
- L'intégrase virale
- La protéase virale

Les paramètres biologiques permettant d'apprécier l'évolution de l'infection VIH sont :

- 1. le taux de lymphocytes T CD4 circulants qui reflète le capital immunitaire
- 2. la charge virale plasmatique VIH (ARN VIH) qui mesure l'intensité de la réplication virale.

2 Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH

1. Épidémiologie de l'infection par le VIH en France (données 2014)

- 150 000 personnes infectées par le VIH en France, environ 6 500 nouvelles contaminations par an. La proportion d'hommes parmi les personnes découvrant leur séropositivité augmente.
- Les rapports hétérosexuels restent le mode de contamination prépondérant dans l'ensemble des personnes diagnostiquées en 2014. Par contre, les rapports homosexuels masculins restent le premier mode de contamination pour les personnes nées en France. On note d'ailleurs une augmentation des découvertes de séropositivité VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes.

- les personnes de 25 à 49 ans représentent la majorité des découvertes de séropositivité.
- un tiers des personnes est diagnostiqué au stade Sida ou avec moins de 200 CD4/mm³.

2. Transmission du VIH

Trois liquides biologiques peuvent contenir de grandes quantités de virus : le sang, le sperme, les sécrétions vaginales.

■ Transmission sexuelle (sperme, sécrétions vaginales)

- Tout rapport sexuel avec une personne infectée par le VIH est à risque potentiel de transmission du VIH avec un risque décroissant : anal réceptif > anal insertif > vaginal réceptif > vaginal insertif > fellation réceptive. Un seul contact peut suffire à transmettre la maladie. L'utilisation des préservatifs masculins ou féminins permet de prévenir la transmission sexuelle.
- Facteurs augmentant le risque de transmission : rapport anal, lésion génitale, saignement, co-existence d'une infection sexuellement transmissible, quantité de virus importante dans les sécrétions génitales corrélée à une charge virale plasmatique élevée.
- Le risque de transmission sexuelle du VIH au sein des couples dont un seul des partenaires vit avec le VIH, est quasi-nul (proche de zéro y compris en l'absence d'utilisation du préservatif) si la charge virale VIH est indétectable depuis plus de 6 mois. Si l'observance au traitement antirétroviral est optimale et la charge virale plasmatique indétectable depuis plus de 6 mois, l'abandon du préservatif peut être proposé au sein d'un couple sérodifférent pour le VIH. Il faut cependant rappeler que seul le préservatif protège des IST autres que le VIH.

■ Transmission par le sang et ses dérivés

- Transfusion sanguine, transplantation : risque quasi nul depuis les sérologies obligatoires et l'utilisation des tests moléculaires pour le dépistage lors des dons du sang et d'organes.
- Partage de matériel d'injection contaminé par du sang : baisse très importante de l'infection par le VIH chez les usagers de drogues intraveineuses suite aux mesures de prévention (mise à disposition de matériel à usage unique).
- Accident professionnel d'exposition au sang (AES) : risque faible mais variable selon le niveau de charge virale plasmatique VIH chez la personne source, et la nature de l'exposition au sang (profondeur de la piqûre/coupure, type d'aiguille, piqure intravasculaire ou IM ou SC) (Cf. item UE11-362).

■ Transmission mère-enfant (TME)

- Essentiellement dans la période périnatale (accouchement et allaitement) ou en cas de primo-infection pendant la grossesse.
- Facteurs augmentant le risque de TME : infection VIH stade Sida, charge virale plasmatique élevée chez la mère.

3. Prévention combinée

La prévention combinée repose sur la combinaison de méthodes de prévention comportementales, de traitement pré-exposition (PrEP) avec le dépistage et le traitement antirétroviral des personnes vivant avec le VIH.

■ Les méthodes visant à modifier les comportements

- Campagnes d'information collectives, multiplication des sources d'information individuelle (Internet, centre de dépistage anonyme et gratuit, planning familial, associations).
- Promotion de l'utilisation du préservatif masculin et féminin
 - Limites : usage non systématique, mésusage, rupture, glissement
 - Avantages : participe à la prévention de la plupart des IST.
- Mise à disposition et promotion de l'utilisation de matériel stérile à usage unique et des traitements de substitution des drogues opiacées chez les usagers de drogues intraveineuses y compris dans les lieux de privation de liberté (prison).
- Mesures de précaution universelles vis-à-vis du risque d'AES (port de gants, technique, réservoirs spéciaux pour aiguilles usagées...).

■ Le dépistage : situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH

Dépister un patient infecté par le VIH implique une prise en charge adaptée permettant à la fois un bénéfice personnel et un bénéfice en terme de santé publique.

Dépistage ciblant les populations à risque

Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, migrants d'Afrique subsaharienne, population des départements français d'Amérique et des autres Caraïbes, usagers de drogues intraveineuses, population en situation de précarité, prostitution.

Dépistage ciblé selon les circonstances :

- Devant toute situation à risque ou tout symptôme clinique et/ou biologique évocateur de primo-infection ou d'infection VIH avancée
- Suspicion ou diagnostic d'IST ou d'hépatite C
- Suspicion ou diagnostic de tuberculose
- Projet de grossesse et grossesse
- Interruption volontaire de grossesse
- Première prescription d'une contraception
- Viol
- Entrée en détention ou en cours d'incarcération
- Dons de sang et d'organes

Le dépistage peut aussi être proposé dans un parcours de soins, coordonné par le médecin référent ou réalisé à l'initiative du patient dans un centre d'information et de dépistage anonyme et gratuit (CDAG).

Le dépistage doit être proposé largement et ce d'autant plus en cas de situation à risque.

4. Les moyens de prévention à base d'antirétroviraux

■ Traitement des personnes vivant avec le VIH (TasP, pour «*Treat as Prevention*»).

Le traitement antirétroviral efficace –i.e. permettant de rendre la charge virale indétectable- des personnes vivant avec le VIH annule quasi-intégralement le risque de transmission du VIH à leur(s) partenaire(s).

Notes

■ **Traitement post-exposition (TPE) pour réduire le risque d'infection par le VIH après un risque significatif (Cf. item UE11-362).**

■ **Prophylaxie pré-exposition (PrEP)**

Le concept de la PrEP est le suivant : pour les personnes non infectées par le VIH, prendre une prophylaxie à base d'antirétroviraux (ténofovir + emtricitabine) avant la prise de risque pour diminuer le risque de contamination par le VIH. La PrEP est une modalité de prévention complémentaire des autres modalités et s'inscrit dans une démarche de santé sexuelle globale. Elle s'adresse aux sujets non infectés les plus exposés au VIH, en particulier aux hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes et ayant des pratiques sexuelles à risque.

■ **Prévention de la transmission mère-enfant (PTME, Cf. item UE2-26)**

- Traitement antirétroviral efficace chez la mère : réduction considérable du risque de transmission en cas d'indétectabilité de la charge virale VIH lors du dernier trimestre de grossesse. Le risque de transmission passe de 20-25 % en l'absence de traitement à 0,3 % lorsque la charge virale plasmatique est indétectable à l'accouchement (0 % chez les mères avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL avant la conception et pendant toute la grossesse jusqu'à l'accouchement).
- Proposer une sérologie VIH à toute femme enceinte au 1^{er} trimestre de la grossesse et au 6^e mois en cas de prise de risque pendant la grossesse (penser aussi à proposer une sérologie VIH au partenaire de la femme enceinte).
- Prise en charge spécialisée, à la fois du point de vue obstétrical et du point de vue infectieux.
- Traitement prophylactique systématique du bébé par névirapine pendant les 2 premières semaines de vie.
- Proscrire l'allaitement maternel lorsque cela est possible (pays développés).

3 Histoire naturelle de l'infection VIH

L'évolution spontanée (en l'absence de traitement) de l'infection VIH peut être divisée en 3 phases : la phase aiguë ou primo-infection, la phase chronique asymptomatique et la phase finale, symptomatique. Durant ces trois phases, le VIH se réplique activement entraînant progressivement une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 (seuil critique d'immunodépression : $\leq 200/\text{mm}^3$).

1. La primo-infection

Dix à 15 jours après la contamination (extrêmes : 5-30 jours), un peu plus de la moitié des sujets présentent un tableau souvent fébrile, polymorphe, appelé primo-infection.

- durée médiane de 2 semaines
- phase de répllication virale intense.
- grande variabilité de la présentation clinique (TUE6-165-1) :

Diagnostiques différentiels : les autres causes de fièvre aiguë et de syndromes mononucléosiques (Cf. item UE7-213).

Tout tableau fébrile et/ou altération de l'état général inexpliqués doit conduire à la proposition puis à la réalisation d'un dépistage du VIH.

TUE6-165-1 : Primo-infection VIH : quand y penser ?

<p>Signes cliniques présents dans 50 % des cas, peu spécifiques</p>	<p>Symptômes par ordre décroissant de fréquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Fièvre (90 %) · Syndrome pseudo-grippal persistant plus de 7 jours · Asthénie · Polyadénopathies · Pharyngite · Eruption maculopapuleuse ± généralisée · Ulcérations génitales ou buccales · Signes digestifs : diarrhée aiguë, nausées/vomissements, douleurs abdominales · Manifestations plus sévères et plus rares : <ul style="list-style-type: none"> · neurologiques : syndrome méningé avec méningite lymphocytaire, troubles encéphaliques, mononévrite (paralysie faciale) ou polyradiculonévrite · candidose orale
<p>Signes biologiques aspécifiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> · Thrombopénie (75 %) · Leucopénie (50 %) · Lymphopénie ou hyperlymphocytose avec syndrome mononucléosique · Cytolyse hépatique

2. La phase chronique

- Peut durer plusieurs années.
- Risque de contamination du ou des partenaire(s) car répllication virale active.
- Événements cliniques mineurs :
 - manifestations cutanéomuqueuses (dermite séborrhéique, prurigo, folliculite, zona, verrues, condylomes, *molluscum contagiosum*, candidose buccale (PUE6-165-1) ou génitale récidivante, leucoplasie chevelue de la langue) ;
 - manifestations générales (altération de l'état général, fébricule, sueurs nocturnes abondantes) ;
 - diarrhée chronique.
- Signes biologiques inconstants :
 - Leuconeutropénie, thrombopénie, anémie, hypergammaglobulinémie polyclonale.

3. Le stade Sida (syndrome d'immunodépression acquise)

- Le stade Sida est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$.
- Dans tous les cas, la restauration immunitaire (la remontée du taux de lymphocytes T CD4), passant par un traitement antirétroviral efficace, est fondamentale

pour le contrôle de ces maladies.

- Un patient qui a eu une infection opportuniste classant Sida (TUE6-165-2) restera définitivement au stade Sida même si le taux de lymphocytes T CD4 remonte sous traitement antirétroviral efficace. Cela traduit le fait, qu'en dépit d'une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4, les fonctions immunitaires de ces cellules sont définitivement altérées.

TUE6-165-2 : Principales pathologies opportunistes selon le taux de lymphocytes T CD4

Taux de lymphocytes T CD4 (/mm ³)	Manifestations possibles
De 500 à 200	<ul style="list-style-type: none"> · Candidose orale (PUE6-165-1) · Tuberculose · Maladie de Kaposi (PUE6-165-2) · Lymphome
De 200 à 100	<ul style="list-style-type: none"> · Les affections sus-citées + · Candidose oesophagienne · Pneumocystose · Toxoplasmose cérébrale
Moins de 100	<ul style="list-style-type: none"> · Toutes les affections sus-citées + · Infection à CMV · Cryptococcose neuroméningée · Infection à mycobactéries atypiques · Leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus

PUE6-165-1 : Candidose orale



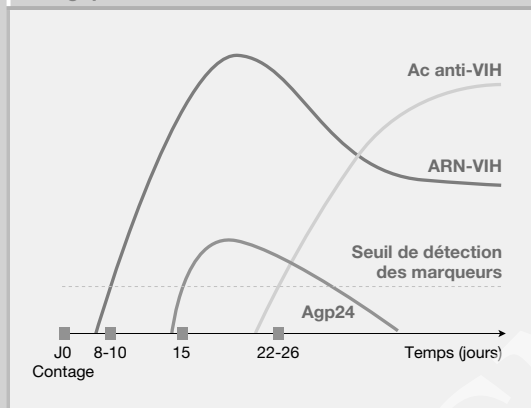
Photo J.J. Morand - © CMT - Alinéa Plus

PUE6-165-2 : Sarcome de Kaposi - Lésion nodulaire violacée indurée



Photo Y. Hansmann - © CMT - Alinéa Plus

FUE6-165-2 : Évolution des tests diagnostiques biologiques au cours de l'infection VIH



4 Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et annoncer le résultat

Le polymorphisme clinique des manifestations et leur absence de spécificité dans la plupart des cas doit conduire à rechercher très largement une infection VIH. Ce diagnostic repose principalement sur la mise en évidence d'anticorps anti-VIH.

1. Les marqueurs virologiques plasmatiques

Trois types de marqueurs virologiques plasmatiques peuvent être utilisés (cités par ordre d'apparition, FUE6-165-2) :

- l'ARN-VIH = mise en évidence du virus dans le plasma sanguin par détection moléculaire. Il est détectable dès le 10^e jour après la contamination. La quantification de l'ARN-VIH plasmatique est appelée charge virale.
- l'antigène p24 du VIH-1, détectable environ 15 jours après la contamination, au moment de la primo-infection et persistant 1 à 2 semaines avant de se « négativer » (mise en place de la réponse anticorps).
- les anticorps anti-VIH, détectables en moyenne 20 jours après la contamination.

2. Les outils virologiques

■ Tests de dépistage

- Tests de référence : méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA à lecture objective de détection combinée (détection combinée des Ac anti-VIH-1 et -2 et de l'Ag p24).
- Tests rapides : ils mettent en évidence les Ac anti-VIH-1 et anti-VIH-2 à partir du sang capillaire avec une réponse en quelques minutes. Ils sont moins sensibles que les tests ELISA au cours de la primo-infection. Ils constituent un recours pour les situations d'urgence (comme les accidents d'exposition au sang et sexuels) ou pour promouvoir de nouvelles stratégies de dépistage.

■ Tests de confirmation : le Western-Blot

- Révélation par une réaction immuno-enzymatique de la présence d'anticorps dirigés contre différentes protéines du VIH (Ac anti-glycoprotéines d'enveloppe, Ac anti-protéines de core, ...). Ces différents Ac appa-

Notes

raissent progressivement. Ainsi, au début l'infection par le VIH (primo-infection), tous les Ac ne sont pas synthétisés : le Western-Blot est dit incomplet (Ac antiGAG ± antiENV). Il se complète progressivement.

■ **Quantification de la virémie plasmatique VIH par mesure de l'ARN viral (charge virale plasmatique)**

- Principe = amplification génomique (PCR), avec seuil de détection de 20 à 50 copies/mL selon les techniques. On appelle indétectable une charge virale plasmatique VIH inférieure à ce seuil.
- Avantage : positivité plus précoce que les sérologies, valeur pronostique.
- Limite : «fenêtre virologique» = laps de temps entre contamination et détection du virus dans le sang (8-10 jours).

3. Stratégie diagnostique de l'infection VIH

■ **Cas général de l'adulte : stratégie en 2 temps (FUE6-165-3)**

- Dépistage par un test ELISA à lecture objective de détection combinée (détection Ac anti VIH-1, Ac antiVIH-2 et Ag p24) de 4^e génération :
 - résultat négatif : absence de séroconversion vis-à-vis du VIH et donc absence d'infection VIH, sauf dans le cas d'une exposition datant de moins de 6 semaines. Dans ce cas, il faut répéter le test de dépistage 6 semaines plus tard.
 - résultat positif : test de confirmation (Western Blot) à l'initiative du biologiste sur le même échantillon sanguin.
- Confirmation par un deuxième prélèvement :
 - Western-Blot positif : il est obligatoire de valider la positivité du test de dépistage sur un second prélèvement avant de poser le diagnostic d'infection VIH. Ce deuxième prélèvement permet d'éliminer une éventuelle erreur d'identité. L'infection VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats concordants sont obtenus sur un second prélèvement sanguin.
 - Western-Blot négatif : en cas de suspicion de primo-infection, confirmer par une recherche d'ARN- VIH-1 plasmatique.

■ **Cas particulier de l'enfant de moins de 2 ans**

En raison du passage transplacentaire des Ac anti-VIH maternels, les tests sérologiques ne peuvent être utilisés jusqu'à l'âge de 18/24 mois.

Entre la naissance et 18/24 mois, le diagnostic repose sur la recherche d'ARN plasmatique VIH. Chez le nouveau-né, né de mère vivant avec le VIH, la recherche ARN plasmatique se fait à la naissance, M1, M3 et M6. 2 PCR successives positives confirment la transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant.

4. Annoncer les résultats d'une sérologie VIH

- Traumatisme pour le patient :
 - toujours ressenti comme un choc,
 - parfois aggravé par un sentiment de culpabilité.
- Importance de l'information avant et après le test et de l'écoute prolongée.
- Annonce faite par le médecin qui a prescrit le test.

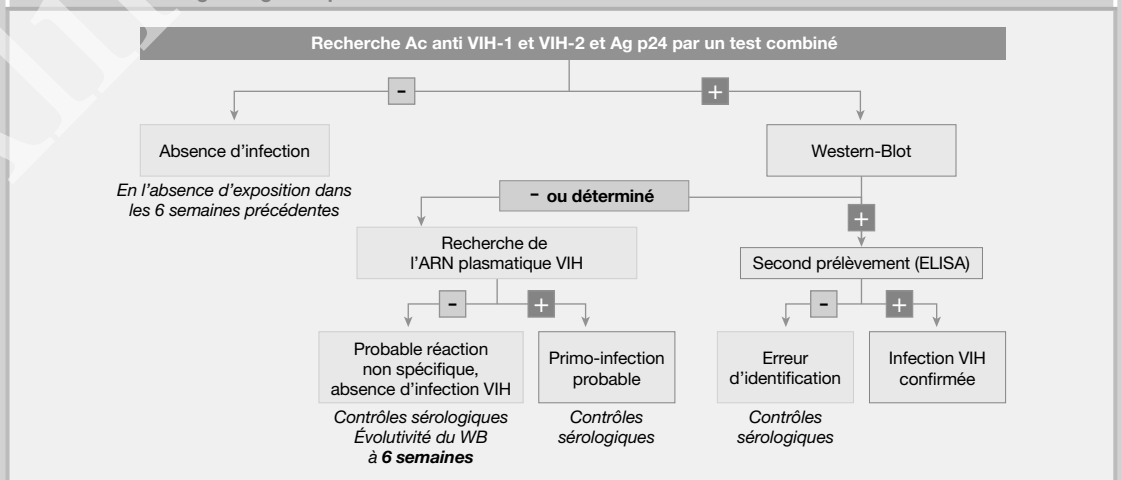
■ **Consultation pré-test**

- La demande d'une sérologie VIH doit toujours être accompagnée d'une information claire :
 - le motif de la demande : signes d'appel cliniques ou biologiques ; facteurs de risque de contamination,
 - la signification d'une éventuelle séropositivité et ses conséquences :
 - possibilités thérapeutiques pour le patient
 - mesures prophylactiques pour le(s) partenaire(s) sexuel(s).
 - l'absence d'information préalable au test va à l'encontre d'une politique de prévention : si le test est négatif, aucun discours de prévention n'aura été fait et il est trop tard pour qu'il soit entendu quand le résultat est négatif.
- L'accord verbal du patient est à recueillir systématiquement sauf patient ne pouvant donner son consentement (ex : troubles de la conscience).

■ **Consultation post-test**

- Le rendu du résultat du test doit être fait lors d'une consultation dédiée.
- Un test négatif doit faire idéalement l'objet d'un rendu

FUE6-165-3 : Stratégie diagnostique de l'infection VIH



TUE6-165-3 : Les principales infections non opportunistes : agents infectieux, diagnostic et prévention

Notes

	Agents infectieux	Diagnostic	Prévention	Remarques
Pneumonies bactériennes	· <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cf. item UE6-151	Vaccination antipneumococcique	La récurrence des pneumopathies bactériennes définit le SIDA chez les sujets infectés par le VIH
Infections digestives	· <i>Salmonella</i> non typhiques · <i>Campylobacter</i> spp.	Cf. item UE6-172	Pas de prévention spécifique en dehors des règles d'hygiène alimentaire	La septicémie à <i>Salmonella enterica</i> sérotype non Typhi récurrente définit le SIDA chez les sujets infectés par le VIH. Cette forme sévère survient sur un terrain très immunodéprimé
Grippe saisonnière	Virus <i>Influenza</i>	Cf. item UE6-162 Manifestations cliniques prolongées Risque accru de complications	Vaccin anti-grippal et, le cas échéant, traitement prophylactique post-exposition ou traitement curatif par les inhibiteurs de la neuraminidase	Manifestations cliniques prolongées Risque accru de complications
IST	· Syphilis · Gonococcies · Lympho-granulomatose vénérienne rectale (<i>Chlamydia trachomatis</i>) · Condylomatoses anogénitales (Human papillomavirus, HPV)	Cf. item UE6-158	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation du préservatif Dépistage (dépistage sérologique par TPHA-VDRL recommandé au décours de toute exposition sexuelle à risque et de façon annuelle chez les personnes ayant des partenaires multiples) et dépistage et traitement du/des partenaires Vérifier les statuts vis-à-vis des autres IST, des hépatites A, B et C en tenant compte des délais de séroconversion Vaccinations anti-VHA et anti-VHB chez les hommes homosexuels Dépistage proctologique des infections à HPV et <i>Chlamydia trachomatis</i> 	<p>Une IST doit faire rechercher une infection VIH et vice versa</p> <p>Les ulcérations muqueuses vénériennes favorisent la transmission du VIH</p> <p>La présentation et l'évolution de la syphilis ne sont globalement pas modifiés par l'infection VIH</p>
Co-infections par les virus des hépatites B et C	Hépatite B Hépatite C	Cf. item UE6-163	<p>Chez tous les patients : renforcer les messages de prévention, rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection VIH, maintenir une surveillance sérologique annuelle chez les sujets dont l'exposition au risque persiste et qui ne sont pas immunisés</p> <ul style="list-style-type: none"> vaccination antiVHA si sérologie VHA négative vaccination antiVHB si sérologie VHB négative (schéma renforcé double dose) recherche des anticorps anti-Delta chez tout porteur de l'Ag HBs vaccination antiVHA si sérologie VHA négative vaccination antiVHB si sérologie VHB négative (schéma renforcé double dose) 	<p>Hépatite B</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 % des patients l'infection VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B <p>Hépatite C</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 % des patients l'infection VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite C

TUE6-165-4 : Principales infections opportunistes (IO)

Infection opportuniste	Seuil de CD4 à risque (/mm ³)	Agent responsable	Présentation clinique	Diagnostic
Tuberculose (Cf. item UE6-155)	Pas de seuil	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (bactérie)	<ul style="list-style-type: none"> Atteinte extra-pulmonaire fréquente : ganglionnaire, pleurale, osseuse, méningée surtout chez les patients qui ont un nombre de CD4 bas Proportion élevée de patients qui ont une radiographie de thorax normale quand les CD4 sont bas. 	<ul style="list-style-type: none"> Mise en évidence du bacille de Koch (expectorations, tubages gastriques, LBA, prélèvements tissulaires) : <ul style="list-style-type: none"> à l'examen microscopique (mise en évidence de bacilles-alcoolo-acido-résistants) en culture, par PCR
Candidose œsophagienne	< 200	<i>Candida spp</i> (champignon)	<ul style="list-style-type: none"> Candidose orale associée à dysphagie ± douleurs rétrosternales 	Le diagnostic clinique suffit le plus souvent. En cas de doute : <ul style="list-style-type: none"> Prélèvements (oraux, œsophagiens)
Pneumocystose pulmonaire	< 200	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (champignon)	<ul style="list-style-type: none"> Toux sèche et fièvre puis dyspnée d'intensité croissante et anormales auscultatoires parfois très pauvres (installation sur plusieurs semaines) Pas d'atteinte extrapulmonaire Souvent révélée comme une pneumopathie interstitielle ne répondant pas à une antibiothérapie "classique" Dissociation clinico-biologique : hypoxémie plus importante que ne le laisse supposer le tableau clinique 	<ul style="list-style-type: none"> Mise en évidence de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans prélèvements respiratoires (liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire, expectorations induites) par examen direct ou PCR
Toxoplasmose cérébrale	< 200	<i>Toxoplasma gondii</i> (réactivation endogène de kystes latents, parasites)	<ul style="list-style-type: none"> Déficit neurologique focal dans environ la moitié des cas Tout tableau neurologique central dans ce contexte d'immunodépression doit faire évoquer le diagnostic (épilepsie, céphalées tenaces, ...) Fièvre inconstante Quelques rares formes extra-cérébrales, notamment oculaires 	<ul style="list-style-type: none"> TDM ou IRM cérébrale sans et avec injection en urgence : <ul style="list-style-type: none"> abcès cérébraux souvent multiples aspect typique en cocarde après injection de produit de contraste, entouré d'un halo hypodense d'œdème (diagnostic présomptif) Sérologie toxoplasmique : <ul style="list-style-type: none"> si négatif = diagnostic peu probable si positif = non contributif
Cryptococcose	< 100	<i>Cryptococcus neoformans</i> (champignon)	<ul style="list-style-type: none"> Méningite ou méningo-encéphalite d'installation progressive Céphalées, fièvre inconstante, syndrome méningé, syndrome d'hypertension intracrânienne Parfois, atteinte disséminée (pulmonaire, urinaire, cutanée) 	LCS : <ul style="list-style-type: none"> Cellularité faible, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie inconstantes Coloration à l'encre de Chine pour mise en évidence du champignon à l'examen direct puis culture
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	< 100	Polyomavirus : Virus JC (virus)	<ul style="list-style-type: none"> Affection démyélinisante de la substance blanche Troubles neurologiques d'apparition progressive, selon les localisations cérébrales des lésions : Déficit moteur/sensitif Troubles du comportement, troubles cognitifs Syndrome cérébelleux Classiquement, ni céphalée ni hypertension intracrânienne, ni fièvre 	IRM cérébrale : <ul style="list-style-type: none"> Lésions multiples de la substance blanche Hypo-intenses en T1 Hyper-intenses en T2 Pas d'œdème ni effet de masse
Infections à CMV	< 100	Cytomégalovirus (virus)	Rétinite à CMV <ul style="list-style-type: none"> nécrose hémorragique de la rétine : troubles visuels dépendant de l'extension et de la localisation des lésions (cécité si atteinte de la macula) Autres localisations <ul style="list-style-type: none"> digestives : œsophagite, gastroduodénite, colite, cholangite neurologiques : encéphalite, ventriculite, myéloradiculite, névrite, méningite 	<ul style="list-style-type: none"> Mise en évidence d'une répllication CMV dans le sang par PCR chez les patients avec sérologie CMV positive en IgG Rétinite : fond d'œil ± angiographie en cas de doute diagnostique Localisations digestives : endoscopies avec présence de
Mycobactérioses atypiques	< 100	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i> (bactérie)	<ul style="list-style-type: none"> Le plus souvent infection disséminée Fièvre, altération de l'état général, sueurs nocturnes Cytopénies Localisations : ganglionnaire, moelle osseuse, hépatique, splénique, digestive, pulmonaire, cutanée 	Isolement de la mycobactérie atypique : <ul style="list-style-type: none"> Hémocultures sur milieu spécifique, LBA Biopsies (moelle, ganglion, ...)

	Prévention		Pour en savoir plus : le traitement
	Primaire	Secondaire	
<ul style="list-style-type: none"> Examen anatomopathologique : granulome épithélioïde géantocellulaire, particulièrement évocateur de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en présence de nécrose caséeuse 	Dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) par test immunologique (de préférence, tests IGRA) Traitement des ITL le cas échéant	Non indiquée	Le traitement antituberculeux ne diffère pas chez les sujets VIH+ de celui recommandé chez les patients non VIH : quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) pendant 2 mois (ou trithérapie isoniazide, rifampicine, pyrazinamide si souche sensible à l'isoniazide) puis bithérapie (isoniazide, rifampicine) pendant 4 mois (7 à 10 mois si atteintes osseuse et méningée) Spécificités de la gestion du traitement antituberculeux dans le cadre de l'infection VIH : <ul style="list-style-type: none"> interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et la rifampicine risque d'aggravation paradoxale des lésions de tuberculose sous antirétroviraux (IRIS)
<ul style="list-style-type: none"> Aspects endoscopiques évocateurs (dépôts blanchâtres, muqueuse érythémateuse) 	Non recommandée	Non recommandée (sauf en cas de multirécidive : fluconazole)	Fluconazole (200 mg/j) <i>per os</i> pendant 14 jours
<ul style="list-style-type: none"> Radiographie du thorax : syndrome interstitiel ou alvéolo-interstitiel bilatéral diffus sans épanchement pleural ni adénopathie (PUE6-165-3) 	Si CD4 < 200/mm ³ (et/ou < 15 % des lymphocytes totaux) : Cotrimoxazole	Cotrimoxazole jusqu'à ce que : <ul style="list-style-type: none"> CD4 > 200/mm³ et > 15 % à 2 reprises à au moins 3 mois d'intervalle ou CV indétectable + ARV depuis plus de 3 mois + CD4 entre 100 et 200/mm³ 	Cotrimoxazole (triméthoprime TMP /sulfaméthoxazole SMZ) : <ul style="list-style-type: none"> cotrimoxazole IV (TMP 80/SMZ 400) : 4 ampoules x 3/j, cotrimoxazole (TMP 160/SMZ 800) : 2 cp x 3/j dans les formes modérées ; Corticothérapie par voie orale (prednisone 1 mg/kg/j) si hypoxémie (PaO ₂ < 70 mmHg) La durée du traitement d'attaque : 3 semaines
<ul style="list-style-type: none"> PCR dans le LCS (en l'absence de contre-indication à la PL) : peu sensible mais très spécifique. Test thérapeutique : en l'absence d'amélioration clinique ou radiologique après 15 jours de traitement : biopsie cérébrale stéréotaxique (<i>diagnostic de certitude</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> IgG anti-<i>Toxoplasma</i> + et CD4 < 100/mm³ : Cotrimoxazole IgG anti-<i>Toxoplasma</i> négatif : règles hygiéno-diététiques + contrôle annuel de la sérologie. 	Mêmes molécules que le traitement curatif mais à mi-dose, à poursuivre jusqu'à ce que CD4 > 200/mm ³ pendant ≥ 6 mois sous ARV efficaces	Pyriméthamine (100 mg à J1, puis 50 mg/j) + sulfadiazine (100 mg/kg/j en 4 prises) ou clindamycine si allergie aux sulfamides (2,4 g/j) par voie orale pendant 6 semaines + acide folinique et alcalinisation des urines Cotrimoxazole IV (12 ampoules/j) possible en cas de troubles de la conscience
Antigène cryptococcique dans le sang et le LCS IRM cérébrale le plus souvent normale	Non recommandée	Fluconazole <i>per os</i> de durée prolongée jusqu'à : <ul style="list-style-type: none"> CD4 > 100/mm³ CV indétectable > 3 mois durée totale du traitement > 12 mois 	Traitement d'attaque : amphotéricine B IV + 5-fluorocytosine ≥ 2 semaines (négativation des cultures) Traitement de consolidation : fluconazole (400-800 mg/j) pendant 6 semaines Ponctions lombaires évacuatrices si pression du LCS ≥ 25 cmHg d'H ₂ O
<ul style="list-style-type: none"> Pas de prise de contraste Détection du virus JC par PCR dans le LCS Biopsie cérébrale si doute diagnostique 	Non	Non	Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique. Seule la mise en route d'un traitement antirétroviral en vue du contrôle de la réplication VIH et d'une restauration immunitaire rapide, permet une amélioration clinique
<ul style="list-style-type: none"> lésions inflammatoires ulcérées macroscopiquement, présence de cellules à inclusions virales intranucléaires évocatrices de CMV en histologie Atteinte neurologique : mise en évidence du CMV dans le LCS par PCR 	Si sérologie CMV IgG+ et CD4 < 100/mm ³ : surveillance PCR CMV régulièrement et surveillance fond d'œil si PCR CMV+	Rétinite à CMV : maintien du valganciclovir jusqu'à ce que les lymphocytes T CD4 soient supérieurs à 100 / mm ³ pendant au moins 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> Ganciclovir IV (5 mg/kg 2 fois par jour) ou foscarnet IV (90 mg/kg 2 fois par jour) Valganciclovir (900 mg, 2 fois par jour) en l'absence de malabsorption dans les formes non sévères pendant 15 à 21 jours
Granulomatose à l'examen anatomopathologique d'une biopsie tissulaire	Surveillance clinique et ARV	Pas de prévention secondaire	Clarithromycine (1 g/j) + éthambutol (15 mg/kg/j)

Notes

- médicalisé, être l'occasion d'un dialogue et d'une information sur les conduites de prévention.
- Le résultat d'un premier test positif doit être donné sous réserve de sa vérification sur un deuxième prélèvement.
- Le deuxième test permet :
 - d'éviter d'éventuelles (mais rares) erreurs
 - de revoir le patient après quelques jours pour :
 - délivrer des messages personnalisés
 - répondre aux questions du patient.
- L'annonce doit être franche et sincère, sans brutalité ni "moralisme".
- Aborder diverses questions portant sur :
 - la situation du patient dans l'histoire naturelle de l'infection
 - le suivi, les perspectives de traitement, le pronostic sous traitement
 - la transmission, les mesures de prévention
 - les éventuelles conséquences dans la vie familiale, professionnelle, les projets de procréation
 - l'annonce du résultat du test. Attention au maintien du secret médical : tout faire pour convaincre le patient d'annoncer sa pathologie à son (ses) partenaire(s) afin d'organiser le dépistage de celui (eux)-ci
 - le dépistage de l'entourage
 - la déclaration d'affection de longue durée (ALD) avec prise en charge à 100 %
 - la déclaration obligatoire anonymisée : déclaration obligatoire d'infection par le VIH et déclaration obligatoire de Sida.
- Identifier les différentes personnes-ressources, selon les cas :
 - médecin référent
 - médecin spécialisé dans la prise en charge de l'infection VIH
 - assistant(e) social(e)
 - psychologue (ou psychiatre)
 - diététicien(ne)
 - consultant en éducation thérapeutique
 - personne de confiance.
- Ne pas prétendre à l'exhaustivité «en un temps» mais plutôt proposer de revoir le patient autant de fois que nécessaire.
- Assurer la confidentialité.
- Ne pas prescrire d'antirétroviraux tant que le patient n'y est pas préparé.

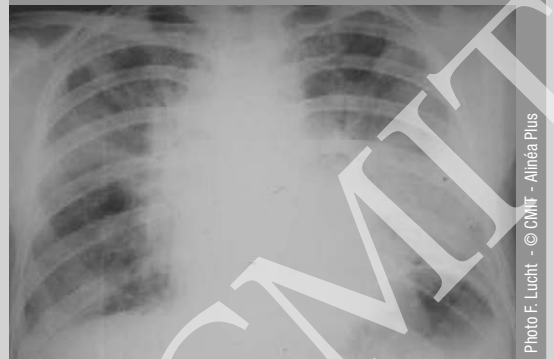
5 Complications infectieuses associées au VIH (connaître et prévenir)

- Il existe 2 types d'infections associées au VIH :
- les infections «non opportunistes» pouvant survenir en l'absence d'immunodépression : infections communautaires classiques, qui peuvent être plus fréquentes du fait de l'immunodépression,
 - les infections opportunistes liées à l'immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$) dues à des agents infectieux dont la pathogénicité est largement majorée par l'immunodépression.

1. Infections «non opportunistes»

Elles sont présentées dans le tableau TUE6-165-3.

PUE6-165-3 : Pneumocystose pulmonaire



2. Les infections opportunistes (IO)

Les IO surviennent en cas de prise en charge tardive de l'infection VIH ou chez des patients déjà suivis, lors d'une rupture d'observance.

Les plus fréquentes : pneumocystose pulmonaire, tuberculose, infections à CMV, candidose oesophagienne, toxoplasmose cérébrale.

Pour certaines d'entre elles, il existe des moyens efficaces de prévention primaire et/ou secondaire.

Caractéristiques cliniques, diagnostiques et préventives des principales infections opportunistes observées en France métropolitaine : Cf. TUE6-165-4.

6 Complications non infectieuses associées au VIH (connaître et savoir dépister)

1. Cancers classant Sida (TUE6-165-5)

■ **Lymphomes malins non Hodgkiniens**

- à un stade précoce de la maladie ($CD4 > 200/mm^3$), ils sont de type Burkitt et associés à l'EBV dans 30-40 % des cas. Ils sont principalement ganglionnaires.
- à un stade avancé ($CD4 < 100/mm^3$), ils sont le plus souvent immunoblastiques et presque toujours liés à l'EBV (infection des lymphocytes B par EBV). Ils sont surtout extraganglionnaires, touchant le tube digestif et le cerveau.

■ **Maladie de Kaposi**

- chez les homosexuels masculins dans la population caucasienne ; chez les hétérosexuels et les enfants en Afrique
- liée au pouvoir oncogène vasculaire du virus HHV-8
- lésions cutanées infiltrées, violacées, nodulaires ou en plaques
- lésions muqueuses (palais), fréquentes
- extension cutanée et diffusion viscérale (poumon, tube digestif) favorisée par le déficit immunitaire
- diagnostic clinique et histologique (prolifération angiomateuse et fibroblastique).



TUE6-165-5 : Les principales complications non infectieuses associées au VIH

	Type de cancer	Diagnostic	Dépistage
Cancers classant Sida	Lymphome malin non hodgkinien	Altération de l'état général fébrile Syndrome tumoral	Examen clinique régulier Pas de dépistage spécifique
	Maladie de Kaposi	Nodules infiltrés, violacés Lésions cutané-muqueuses sont les plus fréquentes	Examen clinique régulier Pas de dépistage spécifique
	Cancer du col de l'utérus		Frottis cervical annuel et coloscopie à la moindre anomalie décelée.
Cancer non classant sida (Liste non exhaustive)	Cancer du canal anal		Examen proctologique annuel chez les patients homosexuels masculins ou tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et chez les femmes avec dysplasie ou cancer du col de l'utérus
	Hépatocarcinome	Co-infection par VHC ou VHB Cirrhose	Echographie hépatique semestrielle associé à un dosage de l'alpha foetoprotéine

Notes

■ Cancer du col utérin

- la dysplasie du col de l'utérus est fréquente chez les femmes vivant avec le VIH qu'elles reçoivent ou non un traitement antirétroviral ;
- frottis cervical annuel et coloscopie à la moindre anomalie décelée. Après trois cytologies annuelles consécutives normales, et si CD4 > 500/mm³ sous ARV avec CV indétectable, cytologie tous les 3 ans.

2. Cancers non classant Sida (TUE6-165-5)

- Fréquence plus élevée que dans la population générale : maladie de Hodgkin, cancer bronchique, cancer du canal anal, hépatocarcinome chez les patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC. Il existe un dépistage pour certains d'entre eux uniquement
- Présentation initiale plus agressive et évolution clinique péjorative
- Rôle des cofacteurs viraux et/ou d'exposition (ex. HPV, tabac).

7 Connaître les grands principes du traitement antirétroviral

1. Principes du traitement antirétroviral

■ Objectif

- Restaurer et maintenir un taux de lymphocytes T CD4 > 500/mm³ en rendant la charge virale VIH plasmatique indétectable (< 50 copies/mL)

Ainsi la mortalité et la morbidité (fréquence des infections opportunistes) diminuent. Les patients en succès thérapeutique (charge virale indétectable et taux de lymphocytes T CD4 > 500/mm³) ont une espérance de vie qui s'approche de celle de la population générale.

- À noter que le traitement ne permet pas l'éradication du VIH. Tout arrêt des antirétroviraux conduit à la reprise de la réplication virale et à la baisse parfois rapide du taux de lymphocytes T CD4.

■ Qui et quand ? (indications)

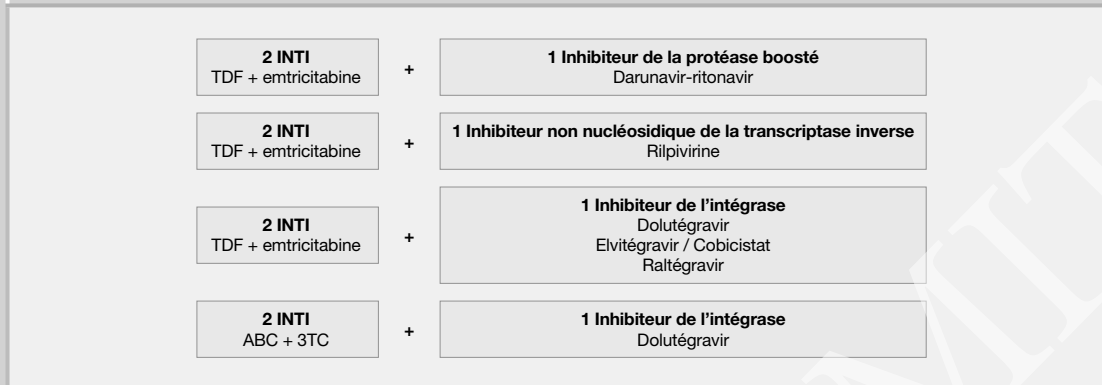
- Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement antirétroviral doit être accompagnée pour optimiser l'adhésion au traitement : rôle de l'équipe multidisciplinaire d'éducation thérapeutique et d'éducation à la santé (médecins, pharmaciens, infirmières, consultation d'éducation thérapeutique et d'aide à l'observance, travailleurs sociaux, psychologues, entourage familial, associations de patients). Le traitement doit être bien compris et accepté du patient.
- Avec les nouvelles générations d'antirétroviraux simples à prendre et bien tolérées, il n'est pas justifié, aujourd'hui, de différer l'instauration d'un traitement antirétroviral dans le cadre d'une découverte d'infection VIH sauf exceptions. En revanche, si l'on perçoit que le patient récemment diagnostiqué n'est pas prêt à démarrer un traitement antirétroviral, mieux vaut différer l'initiation d'un traitement antirétroviral que de prendre le risque qu'il soit mal pris et qu'il conduise à la sélection de virus résistants (À différencier de la situation des accidents d'exposition au sang où les antirétroviraux doivent être commencés dans les 48 heures pour prévenir l'infection VIH chez la personne exposée. Cf. item UE11-362). Le délai doit être minimal en cas de primo-infection et de grossesse.
- Tous les patients vivant avec le VIH ont une indication de traitement antirétroviral quel que soit le taux de lymphocytes T CD4, y compris s'il est supérieur à 500/mm³.

■ Comment ?

- De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 5 classes différentes (Cf. infra)
- Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH. Ce test recherche la présence de mutations qui sont associées à une résistance aux antirétroviraux au niveau du gène de la transcriptase inverse, du gène de la protéase et du gène de l'intégrase.
- Les combinaisons de trois molécules antirétrovirales, appelées **trithérapies**, permettent d'obtenir une efficacité antirétrovirale durable et limitent le risque de sélection de résistances.

Notes

FUE6-165-4 : Premier traitement antirétroviral : associations préférentielles d'antirétroviraux



TDF : ténofovir ; ABC : abacavir ; 3TC : lamivudine

- En première intention (FUE6-165-4), on privilégie une trithérapie simple en 1 prise par jour, comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à, soit 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), soit 1 inhibiteur de protéase (IP), soit 1 inhibiteur d'intégrase (II). Il existe des formes combinées qui favorisent l'observance et qui permettent une seule prise/jour d'un comprimé unique.
- Le traitement antirétroviral doit être maintenu à vie.

■ **Points importants**

- Prescription initiale par un médecin hospitalier, puis suivi conjoint par le spécialiste et le généraliste.
- La plupart des antirétroviraux sont disponibles en pharmacie de ville.
- Importance du respect des posologies, des horaires de prise par rapport aux repas, pour assurer des concentrations sériques optimales.
- Attention aux interactions médicamenteuses.

Le traitement antirétroviral en résumé :

- unique moyen de contrôle de la charge virale plasmatique VIH donc, indirectement, de la restauration immunitaire
- à poursuivre à vie
- pour tous les patients vivant avec le VIH, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4.

2. Les 5 classes d'antirétroviraux disponibles et leurs principaux effets indésirables (molécules, effets secondaires/précautions d'emploi et interactions médicamenteuses)

■ **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse**

Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) (TUE6-165-6)

TUE6-165-6 : INTI (molécules commercialisées et utilisées en 2017)*

Molécules commercialisées et utilisées en 2017*	Précautions d'emploi
Lamivudine ou Emtricitabine	Adaptation posologique à la fonction rénale
Abacavir	Syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir associé à l'allèle HLA-B*5701. D'où : · dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant toute prescription d'abacavir. · contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les patients présentant ce groupe tissulaire
Ténofovir disoproxil fumarate	Néphrotoxicité (insuffisance rénale et /ou tubulopathie proximale). D'où : protéinurie, clairance de la créatinine, phosphorémie avant l'instauration du traitement puis régulièrement sans traitement

* Dénomination commune internationale

Effets secondaires à court terme de la classe des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse

Troubles digestifs

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse spécifique

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (TUE6-165-7)



TUE6-165-7 : INNTI (molécules commercialisées et utilisées en 2017)

Molécules commercialisées et utilisées en 2017*	Précautions d'emploi
Névirapine	Hépatite cytolitique médicamenteuse. D'où surveillance des transaminases x 2 par semaine pendant 2 mois, puis une fois au 3 ^e mois, puis régulièrement
Efavirenz	Troubles neuropsychiatriques Contre-indication pendant le 1 ^{er} trimestre de la grossesse
Etravirine	A prendre au cours d'un repas Rash cutané
Rilpivirine	A prendre au cours d'un repas Interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons qui sont donc contre-indiqués en cas de traitement par rilpivirine

* Dénomination commune internationale

Effet secondaires à court terme de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
Rash cutané plus ou moins sévère, dans les 6 premières semaines de traitement, plus fréquent avec la névirapine qu'avec les autres molécules de la classe. S'il existe des signes de sévérité (fièvre élevée, atteinte des muqueuses, atteinte cutanée extensive), le traitement doit être immédiatement arrêté et est définitivement contre-indiqué.

Interactions médicamenteuses nombreuses

Les INNTI sont inducteurs du cytochrome P450 et il existe donc des interactions médicamenteuses avec les autres médicaments utilisant cette voie de métabolisme (ex. : rifampicine, œstrogostatifs, inhibiteurs de la protéase).

■ **Les inhibiteurs de la protéase (IP) (TUE6-165-8)****TUE6-165-8 : IP (molécules recommandées et utilisées en 2017)**

Molécules*	Précautions d'emploi
Atazanavir/ritonavir**	Hyperbilirubinémie libre, réversible à arrêt du traitement Lithiase rénale
Darunavir/ritonavir**	Rash cutané Diarrhées

* Dénomination commune internationale

** Afin d'obtenir des concentrations d'IP suffisantes au site de l'infection, il est indispensable d'ajouter du ritonavir qui joue le rôle de potentialisateur pharmacologique («boost») en inhibant le cytochrome P450, voie du métabolisme des IP

Effets secondaires à court terme de la classe des inhibiteurs de la protéase

- Troubles digestifs (douleurs abdominales, accélération du transit)
- Troubles métaboliques
- Hépatite médicamenteuse

Interactions médicamenteuses nombreuses

Induction ou inhibition enzymatique (CYP P450 en particulier CYP3A4) → interactions médicamenteuses +++ (rifampicine, œstrogostatifs oraux, ...)

■ **Les inhibiteurs de l'intégrase (INI) (TUE6-165-9)****TUE6-165-9 : INI (molécules commercialisées en utilisée en 2017)**

Molécules*	Précautions d'emploi
Raltégravir	Aucune
Dolutégravir	
Elvitégravir**	Inhibition enzymatique du CYP450 avec elvitégravir-cobicistat

* Dénomination commune internationale

** Molécule commercialisée seulement dans un comprimé unique associant ténofovir, emtricitabine et cobicistat. Le cobicistat joue le rôle de boost de l'elvitégravir.

Effets secondaires de la classe

Les INI offrent un excellent profil de tolérance en particulier sur le plan métabolique. Des cas de troubles digestifs sont rapportés.

Interactions médicamenteuses

Les INI sont peu souvent responsables d'interaction médicamenteuse.

Ils peuvent en revanche subir des interactions médicamenteuses par des molécules inductrices comme la rifampicine. Le cobicistat utilisé avec l'elvitégravir est un puissant inhibiteur du CYP450.

■ **Les inhibiteurs du corécepteur CCR5**

À l'heure actuelle, cette classe contient un seul médicament : le maraviroc

■ **Les inhibiteurs de fusion (actifs sur gp41)**

À l'heure actuelle, cette classe contient un seul médicament : l'enfuvirtide.

3. Toxicité à long terme des antirétroviraux

Les traitements antirétroviraux eux-mêmes exposent à une morbidité propre, notamment à moyen et long terme

Il s'agit principalement de :

- lipodystrophie – cytopathie mitochondriale
- toxicité cardiovasculaire
- toxicité rénale
- toxicité osseuse (ostéoporose)
- toxicité métabolique.

8 Prise en charge initiale d'un patient vivant avec le VIH**1. Objectifs**

La prise en charge initiale doit être globale :

- établir une relation de confiance facilitant le suivi ultérieur et l'adhésion aux propositions thérapeutiques

Notes

Notes

- prendre en compte les problèmes d'insertion, de couverture sociale et les problèmes psychologiques avec mise en place de mesures de soutien et d'accompagnement
- évaluer le statut immunovirologique de l'infection VIH : dosage des lymphocytes T CD4 et mesure de la charge virale plasmatique
- rechercher des comorbidités et des complications de l'infection VIH, notamment infectieuses et tumorales, pouvant nécessiter un traitement
- débuter un traitement préventif des infections opportunistes le cas échéant.

2. Données à recueillir et explorations initiales (TUE6-165-10)

3. Attitude thérapeutique

Selon l'évaluation clinique, immunologique et virologique, plusieurs traitements peuvent être proposés à un patient infecté par le VIH, par ordre d'urgence :

- Le traitement curatif des infections opportunistes, en cas d'infection(s) opportuniste(s) évolutive(s) (TUE6-165-4)
- Le traitement préventif/prophylactique primaire des infections opportunistes, en cas de risque réel de survenue de certaines infections opportunistes (TUE6-165-4)
- Le traitement antirétroviral.

TUE6-165-10 : Données cliniques et paracliniques à recueillir à la prise en charge d'un patient infecté par le VIH

Données de l'interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> Contexte de vie : historique de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du (des) partenaire(s), désir d'enfant, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale Antécédents médicaux (en particulier événements potentiellement liés au VIH, infections sexuellement transmissibles) et chirurgicaux Facteurs de risque cardiovasculaire, alcool, substances illicites, traitements de substitution Statut vaccinal
Examen clinique	<p>Examen clinique complet, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> poids périmètre ombilical tour de hanches examen cutané et des muqueuses
Bilan paraclinique	<p>Bilan paraclinique initial préthérapeutique de tout adulte infecté par le VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Sérologie VIH : ELISA puis test de confirmation par méthode de Western-blot, avec différenciation VIH-1/VIH-2, sur deux prélèvements différents (pour détecter toute erreur d'identitovigilance) Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8 Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH) Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1 Recherche de l'allèle HLA-B*5701 Hémogramme avec plaquettes Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKD-EPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine Phosphorémie à jeun Glycémie à jeun Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc Sérologie de l'hépatite virale C Sérologie de l'hépatite virale A [IgG] Sérologie de la syphilis Test IGRA (quantiferon® ou T-spot TB®) pour le dépistage de la tuberculose latente <p>Bilan complémentaire en fonction des populations</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les femmes : consultation gynécologique avec frottis cervicovaginal Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale <ul style="list-style-type: none"> consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'anus. prélèvements PCR à la recherche d'IST au niveau anal, urétral et gorge : chlamydia, gonocoque et mycoplasme Chez les patients à risque de tuberculose (notamment originaires d'une zone d'endémie) : <ul style="list-style-type: none"> radiographie pulmonaire Si CD4 < 200/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> sérologie toxoplasmose Si CD4 < 100/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> sérologie toxoplasmose dosage de l'antigène cryptocoque, sérologie CMV et si sérologie positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil

9 Suivi au long cours d'un patient vivant avec le VIH

1. Planifier le suivi du patient

Le spécialiste et le généraliste assurent conjointement le suivi. Une synthèse annuelle hospitalière par le spécialiste est recommandée.

En cas de problème ou de modification thérapeutique, le généraliste contactera le spécialiste.

2. Prise en charge régulière (TUE6-165-11)

- Maintien de l'efficacité virologique
- Observance thérapeutique
- Dépistage des IST et coinfections le cas échéant
- Prévention des IO, le cas échéant, ou arrêt prévention primaire ou secondaire des IO en fonction du taux de lymphocytes T CD4
- Prévention de la transmission du VIH
- Prévention des complications (mesures hygiéno-diététiques)
- Lutte contre le tabagisme et les addictions

3. Suivi des patients sous traitement antirétroviral

- **Fréquence : dans un délai de 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement, puis tous les 3 à 6 mois selon l'évolution clinique et biologique.**
- **Trois critères majeurs de suivi : efficacité, observance et tolérance**
 - Évaluation de l'efficacité : contrôle immunologique et virologique
 - une fois acquise, l'indéteçtabilité de la charge virale VIH se maintient aussi longtemps que le traitement est correctement pris, en l'absence d'interactions pharmacologiques liées à des médicaments associés
 - le bilan est alors réalisé tous les 3 à 4 mois puis tous les 6 mois si les CD4 sont > 500/mm³ :
 - lymphocytes T CD4 et charge virale
 - paramètres biologiques (NFS, transaminases, glycémie, créatininémie, bilan lipidique...) variant en fonction des traitements prescrits.
 - si réplication persistante ou rebond virologique : avis spécialisé auprès du médecin référent, dans un délai bref.

Notes

TUE6-165-11 : Suivi d'un traitement antirétroviral

Examens	Fréquence	Objectifs
Clinique	J15, M1, ± M2, M3, puis au minimum tous les 3 à 6 mois	Tolérance du traitement Observance Détection manifestations cliniques VIH, syndrome de reconstitution immunitaire
Charge virale	M1, M3, M6, puis selon évolution	Charge virale inférieure au seuil de détection au 6 ^e mois
Lymphocytes T CD4	M3, M6, puis selon évolution	Restauration immunitaire > 500 CD4/mm ³
NFS, plaquettes	À chaque bilan	Toxicité hématologique
Transaminases	À chaque bilan	Toxicité hépatique (tous les ARV)
Créatinine + clairance créatinine estimée	À chaque bilan	Toxicité rénale
Autres paramètres biologiques de tolérance : lipase, CPK, phosphore, lactates, etc.	Selon antériorité et traitement en cours et clinique	Toxicité
Lipides, glycémie à jeun	Au moins 1 fois par an	Impact métabolique des ARV
Sérologie syphilis	1 fois par an ou selon contexte clinico-épidémiologique	Nécessité traitement spécifique
Sérologies Hépatites A, B, C	1 fois par an si antérieurement négative chez les sujets dont l'exposition au risque persiste	Contamination récente
Frottis cervico-vaginal	- Cytologie annuelle ± colposcopie si anomalie et contrôle tous les 6 mois selon les cas - Après trois cytologies annuelles consécutives normales, et si CD4 > 500/mm ³ sous ARV avec CV indéteçtable, cytologie tous les 3 ans	Infection HPV ? Dépistage cancer du col
Anuscopie + cytologie anale	1 fois par an chez homosexuels et bisexuels masculins	Infection HPV ? Dépistage cancer anal

Notes

- Évaluation régulière de l'observance du traitement anti-rétroviral, élément déterminant du succès thérapeutique.
- Évaluation de la tolérance du traitement antirétroviral à court et moyen termes.

Surveillance clinique

- Recherche d'éventuels effets indésirables selon les molécules : digestifs, neuropsychiques, cutanés, métaboliques, allergiques, lypodystrophie (lipoatrophie ou lipohypertrophie)

Surveillance biologique

- numération-formule sanguine, plaquettes, transaminases
- cholestérol, triglycérides, glycémie
- selon les cas : créatinine, calcémie, phosphorémie, bilan urinaire (protéinurie/créatininurie)

4. Vaccinations (Cf. item UE6-143)**■ Qui et quand ? (indications)**

- Diminution de l'immunogénicité des vaccins liée à l'immunodépression
- Vacciner de préférence lorsque la charge virale VIH est indétectable et, si possible, quand les CD4 > 200/mm³
- BCG contre-indiqué quel que soit le statut immunitaire
- Tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués si CD4 < 200/mm³

■ Comment ?

- **Vaccination antitétanique et antidiphtérique** : chez tous les patients selon le calendrier vaccinal, et tous les 10 ans à partir de 25 ans.
- **Vaccination anti-hépatite B** : chez tous les patients sans marqueur sérologique d'infection par le VHB (schéma vaccinal renforcé).
- **Vaccination anti-hépatite A** :
 - chez les patients à risque d'exposition au VHA (homosexuels et bisexuels masculins, voyage en zone d'endémie)
 - en cas de co-infectés par le VHB ou le VHC,
 - en cas d'hépatopathie chronique.
- **Vaccination anti-pneumococcique** : chez tous les patients (1 dose de vaccin conjugué 13-valent suivie, au moins 2 mois plus tard, d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent)
- **Vaccination annuelle contre la grippe saisonnière** : chez tous les patients.

Vaccination anti-amarile (fièvre jaune) : chez les patients voyageant en zone d'endémie, si CD4 > 200/mm³ et > 15 % des lymphocytes (vaccin vivant atténué, contre-indiqué si CD4 < 200/mm³).

Vaccination anti-HPV : recommandée chez toutes les personnes infectées par le VIH (jeunes hommes et jeunes filles), à réaliser jusqu'à l'âge de 19 ans, et chez tous les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (infectés ou non par le VIH), jusqu'à l'âge de 26 ans.

Pour en savoir plus

- Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Edition La documentation française. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_mise_en_ligne.pdf. Actualisation 2017.