

Syndrome de l'immunodéficience acquise

Le SIDA (VIH)

1 Epidémiologie

150 000 infectés en France

Plus de 40 millions dans le monde (Afrique ++)

Pandémie à transmission sexuelle majoritaire

Incidence :

+ou – 5000/an en France

5 millions/an ds le monde



2 Le virus

Famille des RETROVIRIDAE

Sous-famille des Lentivirinae (ou Orthoretrovirinae)

Genre des Lentivirus

On a deux types de virus :

HIV1 (groupes : M(majeur), N(new), O(cameroun),sous-types : B+++,) : id 1983,pandémie mondiale, **virulence++ (il se multiplie plus vite)**, origine Afrique Centrale

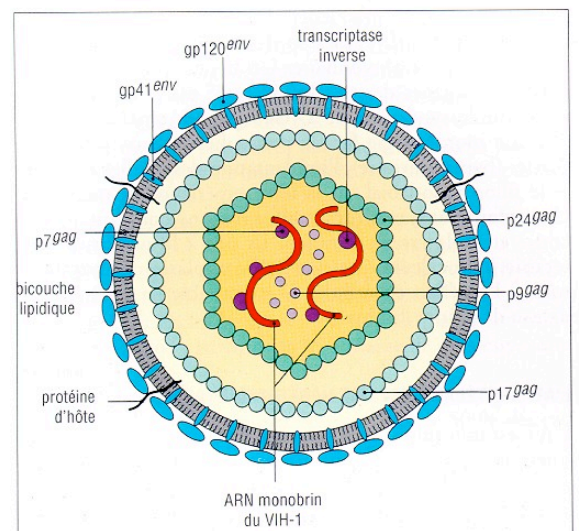
HIV2 (sous-types de A à E) : id 1986, Afrique de l'ouest, **virulence+**

Il n'ont que **50% d'homologie de séquence**

2.1 La structure

- **Taille :** 90 – 120 µm
- **Enveloppe :**
 - C'est donc un virus fragile
 - Phospholipide d'origine cellulaire de la cellule hôte
 - Bicouche lipidique avec protéines du CMH
 - Glycoprotéines GP 120 (externe) et GP 41 (ancrage = transmembranaire) d'origine virale
- **Membrane :**
 - à la face interne de l'enveloppe
 - Protéine MA = P17 = Matrice
 - Protéase (maturation des protéines)
- **Capside :**
 - En forme de trapèze (icosaédrique) , qui contient génome + protéines de structure + enzymes
 - La capside est formée d'un assemblage de protéines p24.

Représentation schématique du VIH.



Pharmatudes

▪ **Génome :**

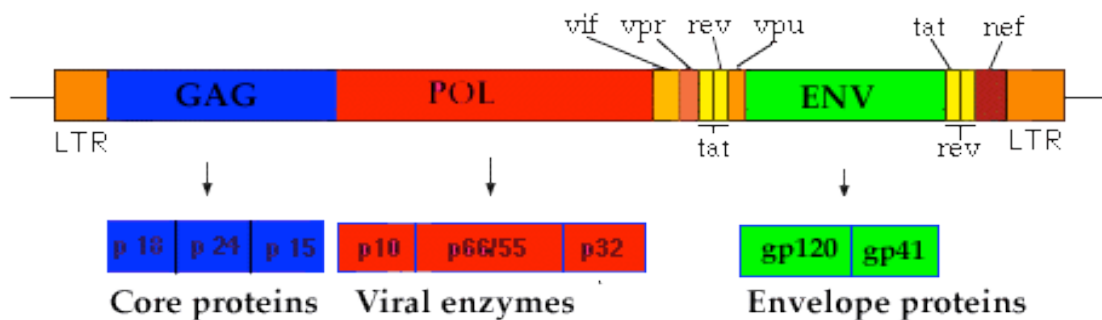
- ARN dimère positif = 2 copies d'ARN simple brin identiques (non complémentaires)
- Protéine NC = P7 = Nucléocapside
- Transcriptase inverse
- Intégrase

Le génome est composé de 9 kb : gènes gag, pol et env (+ coiffe à l'extrémité 5' : M7GTP ; + queue poly A à l'extrémité 3')

- Gag : protéines internes P24, P17 et P7 (gène de la capsid virale)
- Pol : toutes les enzymes de la réplication : Transcriptase Inverse (TI), protéase (PPR) et intégrase (IN).
- Env : GP120 et GP41

Il existe environ 6 gènes de régulation : vif, vpr, tat, rev, nef, vpu (pour VIH-1) ou vpx (VIH-2) ; et il existe aussi des séquences répétées terminales en 5' et 3' (ltr : 600 bases > intégration dans génôme).

Note : gag et pol sont clivés par les protéases virales, env est clivée par les protéases cellulaires.



2.2 Variabilité

Erreurs +++ de la transcriptase inverse

Réplication virale intense

Nombreux variants viraux

Adaptation du virus, échappement aux Ac, aux molécules antivirales

2.3 Propriétés

Pharmaceutiques

Section 4 Item 6

- **virus enveloppé** = virus fragile
- **Produits chimiques d'inactivation:**
 - Désinfectant à base d'aldéhyde à la cc° de 0,5 à 2%, alcool éthylique 70 %,
 - Pdt à base de phénols 5%, hypochlorite de Sodium (eau de javel) à 10%, iodophores
- **Procédés physiques d'inactivation** : Chauffage 56° pdt 30 min, par contre résiste aux UV

2.4 Transmission

Transmission sexuelle :

C'est le **mode le plus fréquent** (80% des inf.) de transmission du VIH dans le monde. Tout type de pratique sexuelle est potentiellement contaminant.

La transmission est plus fréquente de **l'homme à la femme**. Le risque de transmission est également élevé au cours de la **phase initiale de séroconversion**, en raison de la multiplication virale, lorsque la **sérologie est encore négative**.

Transmission sanguine :

Ce mode de transmission concerne principalement les utilisateurs de **drogues intraveineuses** (il est lié au partage des seringues contaminées entre différents utilisateurs).

Il y a également la transmission par les **transfusions et les dérivés du sang** (depuis Juillet 1985, grâce au dépistage obligatoire, le risque de contamination est devenu quasi-nul; toutefois, les tests de dépistage ne permettent pas d'éliminer les sujets en cours de **séroconversion précoce**, pour cela les prélèvements sanguins subissent également un **traitement par la chaleur**).

Enfin, il existe une transmission par **piqûre accidentelle** (AES :Accidents d'exposition au sang). Le risque de contamination après piquûre accidentelle est estimé < 0,25%. Elle concerne le **personnel médical** (il faut éviter de recapuchonner les aiguilles)

Transmission materno-fœtale :

Le risque de transmission est de 0,3% à l'accouchement avec un traitement + césarienne. Sans il monte 15-40%.

Elle peut s'effectuer **au cours de la grossesse** (en particulier en fin de grossesse) **par voie transplacentaire**, **au cours de l'accouchement** (transmission périnatale) pendant le passage dans la filière génitale, et , enfin, par **l'allaitement maternel** (en France, où l'allaitement artificiel est accessible aisément, l'allaitement maternel est contre-indiqué). Le risque de **transmission verticale** est accru lorsque la mère est à stade avancé de la maladie ou en phase de séroconversion. **Un**

diagnostic précoce de l'infection de l'enfant peut être réalisé par PCR (ADN proviral), ou par culture virale dès la première semaine de vie.

Note Sympa : Transmission verticale = Mère/Nv né, transmission horizontale= personne à personne.

RMQ : le risque de contamination dépend de la voie d'inoculation et du volume d'inoculum du virus, du virus mais aussi du terrain génétique de l'hôte(certains individus sont protégés par l'absence du récepteur CCR5)

2.5 Cycle

En bref :

1. Pénétration du virus dans la cellule hôte : Les LTCD4+ (activés)
2. Transcription reverse de l'ARN viral en ADN.
3. Synthèse du 2^{ème} brin d'ADN
4. Migration dans le noyau
5. Intégration et transcription de l'ADN
6. Traduction des ARNm
7. Activation de la protéase
8. Assemblage de nouveau virus.

➤ Evènements précoces :

Intégration GP120/CD4 et rôles des co-récepteurs (CCR5, CXCR4)

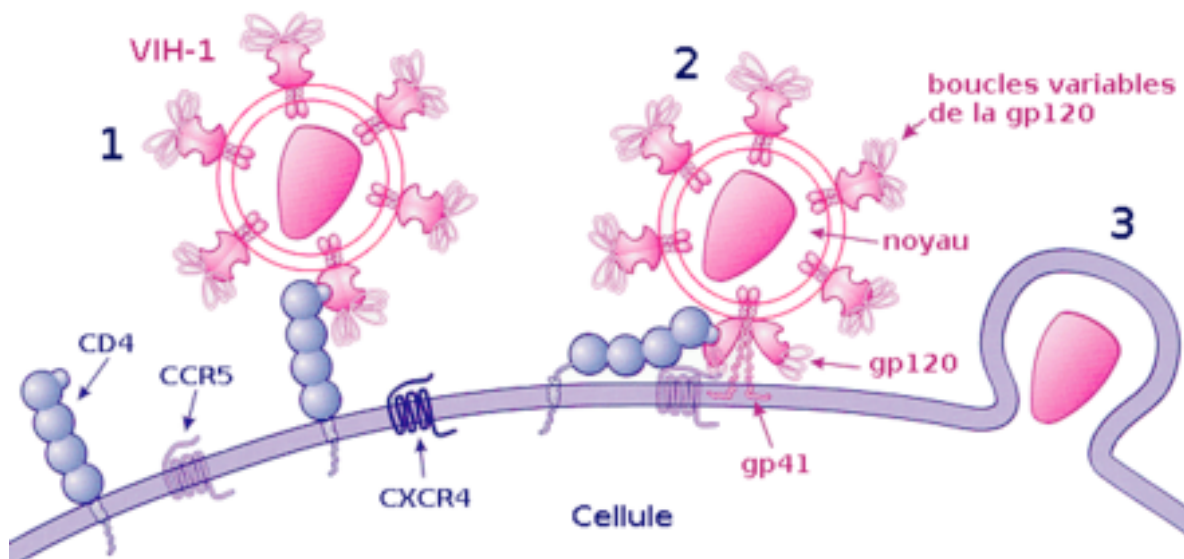
Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire (GP41)

Pénétration du virus dans la cellule hôte (LTCD4 activés)

Note : dans les cellules infectées mais non activées, le virus peut persister à l'état latent.

Synthèse de l'ADN proviral par **rétrotranscription** à partir du génome viral (transcriptase inverse)

Transport nucléaire et **intégration du provirus** dans le génome de la cellule hôte (Intégrase)



La pénétration du virus dans la cellule hôte en bref :

1. Liaison de GP 120 au récepteur CD4.
2. Changement de conformation de GP120 qui lui permet de se lier au Co récepteurs CCR5 et CXCR4.
3. Activation de la GP41
4. Fusion des membranes.

▪ **Evènements tardifs :**

Transcription des provirus intégrés en ARNm par l'**ARN polymérase cellulaire**

Synthèse des protéines virales

Assemblage des polyprotéines virales et encapsidation de l'ARN génomique

Bourgeonnement et libération de nouveaux virus

Le virus ne peut infecter que certaines cellules cibles ayant le récepteur **CD4**. 4 types de cellules peuvent ainsi être infectées:

- **lymphocytes T CD4+** ou T helpers : taux d'infection de 1/100 à 1/100000 jusqu'à la quasi totalité au fur et à mesure.
- **Cellules présentatrices de l'antigène** : taux d'infection 10 à 100 fois plus faible. (réservoirs de virus ?)
 - **monocytes-macrophages** (rôle de réservoir et de dissémination du virus)
 - cellules folliculaires dendritiques (présentent dans les ganglions)
 - cellules microgliales du cerveau

La réplication a ainsi lieu dans de nombreux organes (lymphoïdes).

A ce moment, l'**ADN proviral latent se transcrit en ARN grâce à l'ARN polymérase II cellulaire**. La transcription conduit normalement à la synthèse d'un ARN viral.

Le virus utilise la machinerie traductionnelle de la cellule hôte.

Au niveau des **organes lymphoïdes**, les cycles de réplication sont très nombreux, et c'est à ce moment qu'apparaissent les **mutations** du virus, qui **échappe alors au système immunitaire et aux thérapeutiques antirétrovirales**.

Section 4 Item 6

Il existe une **compensation** par la production de lymphocytes T CD4+, jusqu'à l'épuisement de l'hyperproduction de lymphocytes T CD4+.

L'ensemble des mécanismes responsables de la disparition des lymphocytes T CD4+ ne sont pas tous élucidés:

- effet cytopathogène direct du virus sur les cellules
- apoptose spontanée des cellule CD4+ ...

Il existe donc une **latence clinique**, mais **pas de latence virologique**

Réplication *in vivo* du VIH : 10^9 virions/jour

Variabilité génétique du VIH :

- Réplication active induit des erreurs de copies
- TI est peu fidèle
- Grande variabilité portée par la GP120
- **Echappement aux défenses immunitaires et aux thérapeutiques**

3 Clinique & Physiopathologie

3.1 Primo infection

Elle apparaît **15 à 30j** après la contamination, elle est peu spécifique

Asymptomatique dans 30 à 70% des cas

On a une réplication virale explosive avec une dissémination importante, le patient est très contagieux à ce moment là.

Clinique : C'est un **syndrome grippal atypique** : angine fébrile, adénopathies disséminées, +/- signes méningés (atteinte des cellules du SNC), rash cutané : **éruption morbiliforme**, pharyngite, diarrhée, céphalées, nausées, vomissements. **Spontanément résolutif** en quelques jours ou semaines (les signes disparaissent).

Mauvais pronostic si symptomatique

A ce stade la **réplication** du virus est **importante** ainsi que sa destruction par les lymphocytes et les macrophages qui meurent par apoptose.

Biologie :

- leucopénie, thrombopénie
- **syndrome mononucléosique**
- Aug° ALAT et GGT (50%), PAL (atteinte des cellules hépatiques)
- Dim° des LTCD4

Spontanément résolutif en quelques jours ou quelques semaines.

3.2 Période asymptomatique

Pharmaetudes

Section 4 Item 6

Ici le virus est plus ou moins **contrôlé par le SI**. Mais le patient reste contagieux. On va assister à une lente décroissance du **nombre de LTCD4**.

Apparition des Ac dans le plasma: **séropositivité**.

Le sujet infecté est **contagieux**: sang, sperme, lait. **Lente décroissance des lymphocytes CD4+ avec apparition du déficit immunitaire**. On distingue 3 sous-classes selon le nombre de

lymphocytes T CD4+:

- 1: > 500/ml
- 2: 200-500/ml
- 3: < 200/ml

On observe alors une période de **latence clinique** qui peut **durer 10 ans** - elle peut être totalement **asymptomatique**, ou elle peut se manifester par **une lymphadénopathie** persistante généralisée (= polyadénopathie évoluant depuis plus de 3 mois et touchant au moins 2 territoires ganglionnaires autre que le territoire inguinale).

3.3 Stade apparenté au Stade SIDA

On observe alors les **symptômes révélateurs de la maladie virale** (répertoriés dans une liste) **et/ou d'un déficit immunitaire**. Leur évolution clinique et leur prise en charge thérapeutique sont compliquées par l'infection à VIH. Il existe également des signes fonctionnels:

- **amaigrissement** (de + de 10% du poids initial)

-

sueurs nocturnes

- **diarrhée profuse chronique**
- **asthénie**
- fièvre prolongée (>3 semaines)
- **infections tenaces**
- neuropathie périphérique
- **candidoses** oropharyngées, vaginales (qui répondent mal au traitement)
- zona récurrent
- purpura thrombocytopénique idiopathique

3.4 Stade SIDA

Phase ultime de la maladie : un sujet est atteint du **SIDA** s'il présente une ou plusieurs **maladies opportunistes révélatrices d'une maladie sous-jacente** (déficit de l'immunité cellulaire), **sans qu'il y ait d'autres causes connues d'immunosuppression**.

Pharmaetudes

Manifestations cliniques du SIDA :

- tumeurs
- sarcome de Kaposi
- lymphomes malins non Hodgkiniens

Infections opportunistes :

- Inf. cutanéomuqueuses : - dermite, impétigo, folliculites...
- candidose, HSV, VZV, pyogènes...
- Inf. pulmonaires : - pneumopathies à *Pneumocystis carinii*
- CMV
- mycobactéries atypiques (MAIC, *M. xenopi*, *M. kansasii*)
- autres étiologies bactériennes (pneumocoque, haemophilus) ;
parasitaires ou fongiques (toxoplasmose, cryptococcose, histoplasmoses, candidoses bronchiques, trachéales ou pulmonaires, aspergillose...)
- Inf. digestives : - candidoses buccales et pharyngées
- diarrhées et protozooses
- CMV, HSV
- Autres étiologies bactériennes (*Campylobacter*, *salmonelle*, *Clostridium difficile*)
- Atteintes neurologiques : - encéphalites (CMV, HSV, Mycobactéries, JC virus...)
- méningites (*Cryptococcus neoformans*...)
- atteintes cérébrales (toxos...)

L'espérance de vie est alors limitée (6 mois à 2 ans) malgré le traitement

ATTENTION : Le passage d'un stade à un autre est à sens unique.

3.5 Maladies associées au stade SIDA

1. Pneumocystose à *Pneumocystis carinii*

La pneumocystose est due à la **prolifération dans les poumons du parasite**. Celui-ci est **inoffensif pour l'homme sain**, il se développe en cas d'immunodépression.

Les premiers symptômes de la maladie ne sont pas très spécifiques mais doivent **inciter à consulter** : **fièvre, essoufflement, toux sèche**. Cette maladie se manifeste le plus souvent chez des personnes qui ignorent leur séropositivité, ou de malades non suivis régulièrement.

La prévention primaire : est justifiée dès que le taux de CD4+ est < à 200/ml : **BACTRIM FAIBLE** ou Pentamidine **PENTACARINAT** ou **MALOCID** + **DAPSONE**+ ac.folinique.

La prophylaxie secondaire : **BACTRIM FAIBLE** ou Pentamidine **PENTACARINAT** ou **MALOCID** + **DAPSONE**+ ac.folinique

2. Toxoplasmose cérébrale à *Toxoplasma gondii*

Les facteurs prédictifs de survenue de la toxoplasmose sont:

- une **infection préalable par le parasite** (chez l'individu sain, le parasite persiste dans l'organisme à l'état de kystes microscopiques au niveau de plusieurs organes: cerveau, muscles, et poumons, tant que le système immunitaire est performant.)
- le **degré d'immunosuppression** (< 100 CD4+ /ml)

Prévention primaire : concerne les sujets porteurs du toxoplasme dès que : **CD4+ < 200 /ml** : **BACTRIM FORT** ou Dapsone **DISULONE** + Pyriméthamine **MALOCID** + ac. Folinique ; ceux qui n'ont jamais été en contact avec le parasite devront veiller à adopter des mesures d'hygiène prévenant l'infestation (cuisson, chats...)

Prévention secondaire : **MALOCID** + Sulfadiazine **ADIAZINE** + ac.folinique ou Clindamycine
traitement : **MALOCID** à forte dose ou **BACTRIM** ou Adiazine + ac.folinique

3. Candidose buccale et oesophagienne

Elles sont très **fréquentes** au cours de l'infection à VIH. L'utilisation des **azolés systémiques** doit être **pondéré** par 2 éléments :

- les **interactions médicamenteuses** entre azolés et autres molécules utilisées au cours de l'infection à VIH.
- la survenue croissante de **candidoses cliniquement résistantes aux azolés**, et pouvant en partie être expliquées par l'émergence ou la sélection de souches résistantes.



La prophylaxie primaire **n'est pas justifiée**. La prophylaxie secondaire est **loin d'être systématique**.
traitement local: **Fungizone** p.o. ; traitement général: **Triflucan** p.o.

4. Cryptococcose

Il s'agit d'une infection provoquée par une **levure**, qui doit sa gravité à sa **localisation neuroméningée**.

Pharmaetudes

Traitement : Fungizone IV puis Triflucan IV

Prophylaxie secondaire : (elle est indispensable): Triflucan p.o.

5. Infection à CMV

La présence d'Ac anti-CMV est trouvée chez **60 à 80% de la population générale**. **Le cytomégalovirus peut se réactiver en cas de déficience du système immunitaire**. L'organe le plus touché est l'**œil**, bien que les intestins, les poumons, et le cerveau puissent également être la cible du virus. Si elle n'est pas traitée à temps, la rétinite à **CMV peut entraîner une cécité**. La maladie à CMV survient presque exclusivement chez les patients ayant un **taux de CD4 < 100 /ml, et surtout < 50/ml**. La virémie est un facteur pronostique prépondérant de la maladie. Le seul examen permettant un dépistage précoce de cette **maladie est le fond d'œil**, qui est recommandé chez toute personne séropositive pour le VIH et présentant des Ac pour le CMV (doit être pratiqué tous les 2 mois).

La prophylaxie secondaire : est systématiquement indiquée après un **épisode de rétinite** : Cidofovir **VISTIDE**, Ganciclovir **CYMEVAN**, ou Foscarnet **FOSCAVIR**

6. Mycobactériose atypique à *Mycobacterium avium*

Ces infections sont observées chez les patients ayant un **taux de CD4+ < 100/ml, et surtout < 50/ml**. Le réservoir de cette bactérie est **ubiquitaire**. **Ces bactéries ne provoquent des infections qu'en cas d'immunosuppression sévère**. L'homme se contamine le plus souvent par l'ingestion d'eau ou d'aliments souillés. Compte tenu de la multiplicité des sources de contaminations, le recours à un traitement prophylactique (chez les patients ayant moins de 75 CD4+ /ml) reste primordial.

Prophylaxie primaire : Rifabutine ou Clarithromycine ou Azithromycine

Prophylaxie secondaire: Clarithromycine + Rifabutine ou + Ethambutol

7. Sarcome de Kaposi (HHV8)

20 % chez les homos - 1 à 4 % dans les autres groupes

Traitement : polychimiothérapie à base de Bléomycine

8. Lymphome non hodgkinien

9. Leucoencéphalopathie multifocale progressive

10. Isosporose – Microsporidiose- Cryptosporidiose- Salmonellose

Section 4 Item 6

=> diarrhées

11. Histoplasmosse

=> altération de l'état général

traitement: **FUNGIZONE**

12. Tuberculose

13. Herpes et Zona

Aciclovir **ZOVIRAX**

14. Hépatites B et C

4 Diagnostic & Suivi

Le diagnostic est obligatoire dans le cadre des dons : sang, organes, tissus, cellules ; et en cas d'AES.

La réglementation actuelle impose de réaliser en parallèle **2 réactions immunoenzymatiques différentes avec des réactifs obtenus chez des fabricants différents** - dont au moins 1 est mixte pour le VIH 1 et 2, pour l'analyse d'un même sérum.

4.1 Marqueurs biologiques et leur cinétique

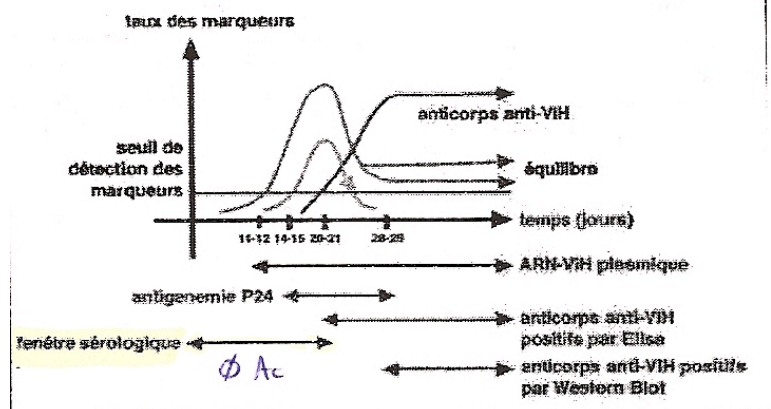
Marqueurs indirects :

- Anticorps anti-VIH.

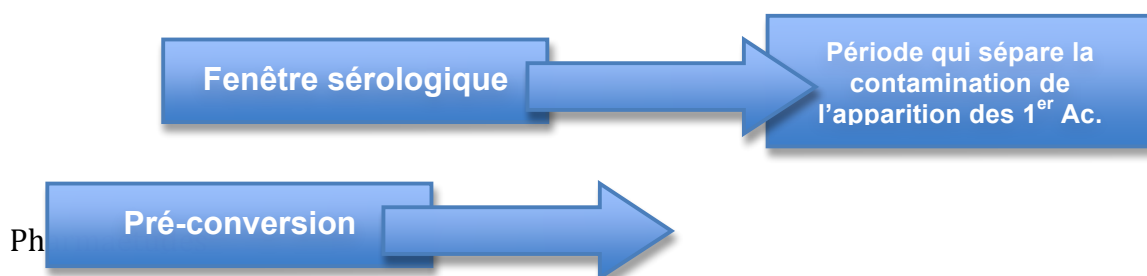
Marqueurs directs :

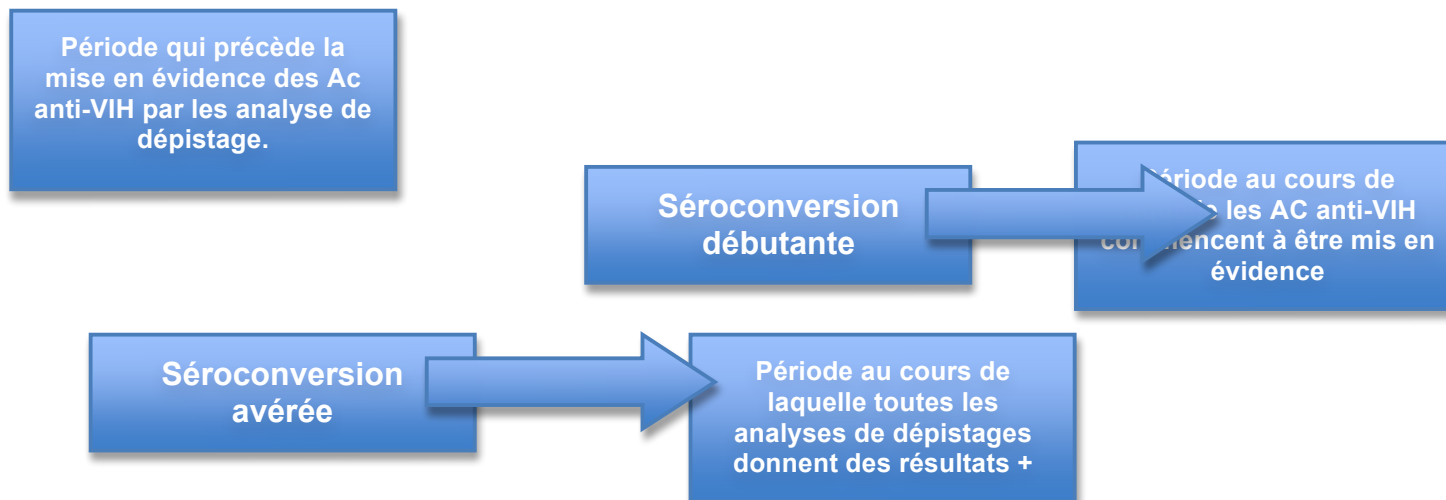
- Ag p24
- ARN VIH plasmatique
- ADN pro viral
- Culture

Cinétique des marqueurs de l'infection VIH-1 au cours de la phase précoce



On définit plusieurs périodes en fonction de la cinétique d'apparition des Ac anti-VIH :





4.2 Diagnostic indirect : Recherche des Ac sériques

4.2.1 Test de dépistage : Test ELISA

Méthode :

- Immunoenzymo (ELISA). **2 tests de 2 fournisseurs différents sur le même prélèvement.**
- Méthode sensible pour éviter **les faux négatifs**, reproductible, souvent automatisé et spécifique

Etapes :

- Ag Recombinant + Sérum (IgG)
- Ajout Ac (Complexe Immun) marqué par une enzyme
- Ajout Substrat de l'enzyme

Observation :

- 2 Test Négatif → **Sujet non atteint**
- 1 ou 2 Test Positif → **Test de Confirmation**

Les tests mixtes dépistent les Ac anti-VIH 1 et 2. **Les ELISA sont très sensibles, mais tout résultat positif en ELISA doit être confirmé par un test très spécifique**, en pratique par le **Western-blot (WB)** sur le premier prélèvement.

4.2.2 Test de confirmation : Western Blot

Méthode :

- Western Blot. Sur le **MEME prélèvement** que précédemment.
- Méthode spécifique. **Élimine les faux positifs**

Principe : Distinguer les Ac dirigés contre les différentes protéines du virus

Etapes :

- Culture du virus sur lymphocytes → Purification
- Electrophorèse Protéine Virale → Transfert sur Membrane
- Contact Mb /Sérum → Complexe Immun
- Révélation Enzymo ou Radio → Bandes Positives

Interprétation du Western Blot :

Pharmaetudes

VIH 1 :

- ⇒ **Positivité certaine** : au moins 2 Ac anti-env (gp160, gp120, gp41) + 1 Ac anti gag (p55,p24,p18) ou 1 Ac anti-pol (p68,p34)
- ⇒ **Positivité probable** : soit 1 Ac anti-p24 + 1 Ac anti-gp160 soit 2 Ac anti-env (anti gp120 + anti gp160).

VIH 2 :

- ⇒ 1 gp d'enveloppe (gp105, gp140) , 1 prot de core (p34,p25).

Si positivité du WB on refait le dépistage sur un 2^{ème} prélèvement (on refait tout sauf le WB).

4.3 Diagnostic direct

4.3.1 Antigénémie

- Antigène **P24**, par immunocapture (ELISA) , tests mixtes
- pour pallier le silence sérologique entre infection et présence d'Ac détectables
- sensibilité médiocre, on préfère faire sérologie à 6 semaines de contrôle

4.3.2 Culture cellulaire

- labos spécialisés
- co-culture lymphocytaire+dosage P24
- pour les **nouveaux nés**

4.3.3 Techniques moléculaires

- **PCR ADN proviral** : sur ADN des malades
pour nouveaux nés, AES, situations sérologiques confuses...

- **ARN viral, Charge virale**

La PCR va servir à **évaluer la charge virale** du patient. C'est une méthode **sensible, spécifique et reproductible**

La charge virale correspond à la **quantité de virus circulant chez un individu infecté**, et permet d'évaluer l'intensité de réplication du virus dans l'organisme. Elle constitue un **marqueur prévisionnel d'évolution** qui permet, en association avec la numération des lymphocytes T CD4+ circulants, de **suivre la progression de la maladie, de poser l'indication d'un traitement anti-rétroviral et d'évaluer son efficacité.**

Observation :

- **Seuil de Détection** : 20-100 copies/ml → Virus latent ou non contaminé
- < 10.000 copies /ml Charge Virale Basse
- > 100.000 copies/ml Charge Virale Elevée

4.4 Suivi de l'infection

Notamment grâce à la **charge virale** et à la mesure du **taux de lymphocytes T CD4+** (via cytométrie de flux).

Valeurs normales des LTCD4 : adulte sain 800-1200 cellules/ μ l dans le sang.

La mesure de la charge virale plasmatique peut permettre au clinicien **d'apprécier l'effet anti-rétroviral** du traitement administré et de détecter les situations d'échec thérapeutiques.

- ⇒ **Patient non traité** : tous les 3-6 mois
- ⇒ **Patient traité** : 1 mois après l'instauration puis tous les 3 mois.

En situation d'échec, le clinicien peut avoir recours au **dosage sanguin des anti-rétroviraux** afin de détecter **des problèmes d'observance** ou **d'ajuster les posologies**. La mesure de la concentration plasmatique des IP et des IN est disponible dans de nombreux laboratoires hospitaliers français. Si les taux sanguins sont tels qu'attendus alors on pourra suspecter la présence de mutations de résistance. L'analyse par séquençage des cibles virales des anti-rétroviraux permettra de modifier le traitement.

Les virus mutants sont préexistants et vont être sélectionnés sous la pression du traitement. Les probabilités de sélection sont d'autant plus importantes que l'activité antivirale du médicament est faible et donc que la réplication est élevée.

5 Traitement

La décision de débiter un premier traitement anti-rétroviral nécessite d'être individualisée ; il faut mettre en **balance les bénéfices escomptés** (restauration immunitaire et réduction des morbidités et mortalité induites par l'infection à VIH) et les risques encourus (complication à long terme des traitements)

Dans la plupart des cas la mise en route du traitement anti-rétroviral s'effectue chez les patients ayant **moins de 350 CD4/ml**

Quand traiter ?

- **Chez les patients symptomatique quelque soit le taux de CD4**
- CD4 < 200 /mm³
- CD4 > 350 et charge virale > 10⁵ copies/mL
- Entre 200 et 350 il faut préparer le patient à la mise sous traitement.
- CD4 > 350 : le traitement n'est pas recommandé sauf dans certains cas (grossesse...)

5.1 Suivi du traitement

L'objectif d'un traitement anti-rétroviral est **d'obtenir à court terme** (en quelques semaines) une charge virale en **dessous du seuil de détection (50 copies/ml) et un taux de LTCD4 > 500mm3**

Causes d'échecs thérapeutiques : - compliance

- échec virologique par résistance au traitement

Il existe de grands problèmes d'observance chez ces malades dus aux nombreux **effets secondaires des anti-rétroviraux** - de plus, ils ne doivent pas être pris au même moment de la journée.

Exemple : Viracept (5/12h), Zérit (1×12h) , Videx (1/24h) 2 heures après le repas du soir

Le virus mute continuellement : problème aigu de résistance au traitement - association de médicaments indispensable, et observance fondamentale

Examens à réaliser :

- ⇒ A 1 mois la charge virale plasmatique oit avoir diminuée d'au moins 1log. ARN VIH /ml
- ⇒ A 3 mois la CV doit avoir baissée d'au moins 2log ARN VIH /ml et/ou être inférieure à 400 copies/ml.
- ⇒ La CV doit être indétectable à 3-6 mois (<50 copies/ml)

Suivi de l'efficacité du traitement :

- ⇒ **Traitement efficace :** La charge virale à diminuée de plus de 1log10 en 6-8 semaines. Et elle est indétectable à 3-6 mois.
- ⇒ **Blip viral :** on a une augmentation isolée de la charge virale < 1000 copies/ml sans conséquences sur la cliniques et sur l'efficacité du traitement. (il est due à une réactivation du SI sous l'influence des ARV).
- ⇒ **Echec virologique :** quand on ne peut pas réduire la CV en dessous du seuil de détection, quand il y a un échappement viral ou quand on n'a pas de réponse virologique.
- ⇒ **RISQUE DE SYNDROME DE RÉACTIVATION IMMUNITAIRE :** qui donnerait un syndrome inflammatoire très important à cause de la réactivation du SI si infection associée type TB lors de la mise sous ARV.

Note : un traitement par la rifampicine peut inactiver un traitement par IP ou INN.

Si il y a résistance au traitement on va faire

Section 4 Item 6

- ⇒ **Un phénotypage de résistance** : identification in vitro de concentrations inhibitrices sous pression croissante de concentration d'ARV.
- ⇒ **Un Génotypage** : pour identifier les mutations associées à la R+ aux ARV par séquençage direct des gènes de la RT et de la protéase ou par hybridation à l'aide de sondes spécifiques. (cela nécessite au moins 1000 copies/ml dans l'échantillon)

5.2 Stratégie de traitement

Un traitement anti-rétroviral est d'autant plus efficace que le patient **n'a encore jamais été traité par ces médicaments**. Le traitement de la primo-infection symptomatique par le VIH est souhaitable. **Il faut taper vite et fort pour éviter au maximum la destruction du système immunitaire et l'émergence de mutants résistants**; pour la même raison: **jamais de monothérapie**.

La combinaison simultanée de plusieurs molécules a un triple but:

- **accroître l'effet antiviral**
- **ne pas majorer la toxicité** (si on associe des produits n'ayant pas les mêmes effets secondaires)
- essayer de **limiter l'apparition de résistances**

D'une façon générale de préférence la **trithérapie qui repose sur l'association de 2 IN + un IP**. L'association d'un IP avec une faible dose de ritonavir permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques (=> potentialisation de l'IP : IP/r).

Lignes thérapeutiques :

▪ 2 IN + 1 IP :

Zidovudine(AZT) + Didanosine(ddi)
AZT + Lamivudine(3Tc)
Stavudine(D4T) + 3Tc

+

Nelvinafir+++
Indinavir/Ritonavir
Lopinavir/ritonavir
Saquinavir/Ritonavir

▪ 2 IN + 1 INN :

idem

+

Efavirenz ++
Ou
Névirapine

Pharmaetuc

▪ 3 IN :

AZT + 3Tc + Abacavir(ABC)

Critères de choix des médicaments:

- **activité additive ou synergique** des médicaments sur la réplication virale
- **toxicité minimale** en tenant compte des autres prescriptions
- **absence de résistances croisées**
- interactions médicamenteuses acceptables
- **observance maximale**

1. CD4> 350 et charge virale indétectable

suivi clinique semestriel – traitement anti-rétroviral non recommandé

2. CD4< 200

débuter une trithérapie: **2 IN + 1 IP ou 2 IN + 1 IP/r**

En 2^{ème} intention, il existe peu de règles: quadrithérapie? changer de produit?

3. Accident d'exposition au sang / sexuelle

Traitement immédiat : désinfection et, éventuellement AZT ou trithérapie selon la sérologie du partenaire/patient

4. La femme enceinte

Sauf cas particulier, trithérapie (2 IN et 1 IP) au moins au partir du début du 3^{ème} trimestre, quelle que soit la charge virale et le taux des lymphocytes T CD4+.

Eviter : d4T + ddl (risque toxique chez la mère)

Efavirenz (toxicité fœtale)

Névirapine

La césarienne n'est pas recommandée si la charge virale est indétectable à la 36^{ème} SA.

L'allaitement maternel est contre-indiqué dans nos pays où l'allaitement artificiel est facile d'accès.

Le taux de transmission mère/enfant du VIH-1 est actuellement de 1 à 2%.

Chez les enfants, 3 molécules ont leur AMM: Zidovudine (AZT) RETROVIR

Pharmaetudes

Stavudine (d4T) ZERIT
Didanosine (ddI) VIDEX.

6 Prévention

- transmission parentérale :

dons du sang et d'organes : recherche Ac anti-VIH obligatoire

toxicomanie IV : utilisation de seringues à usage unique

prévenir infection iatrogène

AES et personnel de santé

- transmission sexuelle :

prévention et dépistage IST

PRESERVATIFS

multiplicité des partenaires sexuels

- transmission materno-fœtale :

prophylaxie anti-rétrovirale chez la mère pendant la grossesse et en périnatal

dépistage précoce des nouveau-nés et traitement éventuel

- traitement prophylactique post-infection.