



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 245

LES DERNIERES MODALITES DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT DU VIH

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Jihane EL MOADEN

Née le 04 Octobre 1984

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : VIH/sida; ELISA; Western blot; TROD; Autotest ; Allègement thérapeutique
prévention combinée.

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

قَالَ عَالِي كِتَابِهِ تَكْرِيماً

مِنْ خَلْقِهِ
وَقَدْ عَلِمَ

١٤٣٥



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOuar Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUIFI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation

Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie

Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**



Dédicaces



*AU nom d'ALLAH le Tout Miséricordieux, le Très
Miséricordieux.*

Louange à ALLAH, Seigneur de l'univers.

*Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,
Maître du Jour de la Rétribution.*

*C'est Toi <<Seul>>que nous adorons, et c'est Toi
<<Seul>>dont nous implorons secours.*

*Guide-nous dans le droit chemin,
Le chemin de ceux que tu as comblé de faveurs, non pas
de ceux qui ont encouru ta colère, ni des égarés*





Je dédie cette thèse ...



*Je tiens à présenter mes sincères remerciements
et ma plus profonde gratitude à mon **cher père** et à ma **chère mère**,
pour leur grand rôle dans ma vie, pour leur patience
et leur tolérance ainsi que pour leurs sacrifices appréciés.*

*Un grand merci pour ma **sœur Nada** pour son soutien
et pour être vraiment présente à mes côtés en cas de besoin.*

*Enfin, je tiens à exprimer mon plus profond amour
envers mon bébé,*

***Youssef.** Je t'ai aimé dès que je t'ai vu. C'était une évidence,
un instinct contre lequel il est impossible de lutter.*

*Chaque jour qui passe, je réalise à quel point j'ai de la chance
d'être devenue mère, et ta présence dans ma vie m'a donné
beaucoup de courage et une énorme force pour aller de l'avant et
pour pouvoir terminer ce travail*





Remerciements



À notre Maître et Président de thèse
Monsieur ZOUHDI Mimoune
Professeur de Microbiologie

*Je tiens à vous adresser mes sincères remerciements
d'avoir accepté de présider notre jury de thèse.*

*Et pour le temps que vous avez consacré
pour examiner mon travail.*

*J'en suis honoré et je vous prie d'agréer,
Monsieur, l'assurance de ma sincère considération*





***À notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur SEKHSOKH Yassine***

Professeur de Microbiologie

*Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez
témoignée en m'octroyant ce travail et j'espère avoir suivi
vos instructions et d'être à la hauteur de vos attentes.*

*Et je vous exprime ma sincère gratitude et mon extrême
reconnaissance pour vos précieux conseils, votre soutien
continu, votre patience et pour vos commentaires
et recommandations réfléchis sur cette thèse.*

*Vos immenses connaissances et votre riche expérience m'ont
encouragé tout au long de mes recherches académiques
et m'ont permis de mener à bien ce travail.*



*Veuillez agréer, l'assurance de ma haute considération ainsi que
l'expression de mes sentiments dévoués.*



***À notre Maître et Jury de thèse
Monsieur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie.***

*C'est un grand privilège et un immense plaisir de vous recevoir
parmi le jury de soutenance car votre dynamisme et votre rigueur
ont toujours suscité une grande admiration et un profond respect de
la part de tous vos étudiants, et de ma part je tiens à témoigner
mon profond respect et ma reconnaissance, pour votre présence et
pour la lecture attentive et enrichissante de ma thèse.*





***À notre Maître et Jury de thèse
Madame TELLAL Saida
Professeur de Biochimie.***

*Je désire vous remercier pour votre accueil chaleureux
et je dois reconnaître que votre gentillesse,
et vos qualités humaines, n'ont rien d'égal.*

*Et c'est pour moi un grand honneur de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse*

*Veuillez croire, cher Madame, à mes sentiments
cordiaux et respectueux.*



***Liste
des abreviations***

LISTE DES ABREVIATIONS

ADVIH	: Autotests de dépistage du VIH
ARV	: Antirétroviral
ARV-LA	: Antirétrovirales à longue durée d'action
AZT	: Azidothymidine
ALCS	: Association de Lutte Contre le Sida
AEG	: Altération de l'état général.
Ag	: Antigène.
AES	: Accident d'Exposition au Sang.
ALCS	: Association de Lutte Contre le Sida
Ac	: Anticorps.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
bNAbs	: Anticorps neutralisants à large spectre
CDAG	: Centre de dépistage anonyme et gratuit
CeGIDD	: Centre Gratuit d'information, de Dépistage et de Diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissible
CCM	: Country Coordinating Mechanism)
CDC	: Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention)
CMV	: Cytomégalovirus
CDV	: Conseil et dépistage volontaire
CCR5	: Récepteur à C-C chimiokine de type 5
CI	: Concentration inhibitrice
CBG	: Cabotégavir
CV	: Charge virale

Clcr	: Clairance de la créatinine
CROI	: The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.
ddC	: Didésoxycytidine
DTG	: Dolutégravir
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMA	: Agence européenne des médicaments
EEG	: Electroencéphalographie
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
FRC	: Formes recombinantes en circulation
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Growth Factor Basic
FTC	: Emtricitabine
HTLV	: Human T-Lymphotropic Virus
HSH	: Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
HAS	: Haute autorité de santé
HAND	: HIV- Associated Neurocognitive Disorders
HAART	: Thérapies antirétrovirales hautement actives HAART (highly active antiretroviral therapy)
HSV	: Virus herpes simplex
HNRC	: HIV Neurobehavioral Research Center
IST	: Infection sexuellement transmissible
INN	: Inhibiteurs non-nucléosidiques de la reverse transcriptase
INNTI	: Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	: Inhibiteurs de la protéase
INSTI	: Inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase.
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineux

IAME	: Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution.
JNCI	: Journal of the National cancer institute
KSHV	: Kaposi's sarcoma associated herpes virus
LAV	: Lymphadenopathy associated virus
LTR	: Séquence terminale longue répétée
LCR	: Liquide céphalo-rachidien.
MST	: Maladies sexuellement transmissibles
MMWR	: Morbidity and Mortality Weekly Report
MAC	: Mycobacterium avium complex
MK-SIDA	: Maladie de Kaposi associée au SIDA
MACS	: Multicenter AIDS Cohort Study
NCI	: National Cancer Institute
ONUSIDA	: Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ONUDC	: Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
ODD	: Objectifs de développement durable
OMD	: Objectifs du Millénaire pour le développement
OBC	: Organisations à Base Communautaire
PVVIH	: Personne Vivant avec le VIH
PTME	: Prévention de la transmission mère-enfant
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PS	: Professionnelle du Sexe
PID	: Personnes qui s'injectent des drogues
PCP	: Pneumocystose à Pneumocystis Carinii
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PTME	: Prévention de la transmission de la mère à l'enfant

PPE	: Prophylaxie post-exposition
PrEP	: Prophylaxie préexposition.
PR	: Protéase
PNLS	: Programme National de Lutte contre le Sida
RER	: Réticulum endoplasmique rugueux
RPV	: Rilpivirine
RPV-LA	: Rilpivirine longue durée d'action
RdR	: Réduction des Risques des Drogues
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SIV	: Virus de l'immunodéficience du singe
SHCS	: Swiss HIV Cohort Study
SC	: Sous-cutanée
SIRI	: Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
TROD	: Test rapide d'orientation diagnostique
TAR	: Traitement antirétroviral
Tasp	: Traitement comme prévention
TPE	: Traitement postexposition
TI	: Transcriptase inverse
TME	: Transmission mère-enfant
TB	: Tuberculose
TGF	: Transforming Growth Factor
TPI	: Traitement préventif par Isoniazide
TPE	: Traitement post-exposition
TME	: Transmission du VIH de la mère à l'enfant
TAF	: Ténofovir alafénamide
TDF	: Disoproxil fumarate
3TC	: Lamivudine

TDS	: Travailleurs du sexe
UNGASS	: Assemblée générale des Nations Unies
UGFM	: Programme d'appui du Fonds mondial Maroc
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VHH	: Virus herpès humain
ViiV	: Healthcare
VPH	: Virus du papillome humain



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: structure d'une particule viral	19
Figure 2: Évolution de la prévalence du VIH (%).....	30
Figure 3: Évolution du nombre des cas VIH/sida notifiés entre 1986 et 2019	32
Figure 4: Nombre de cas notifiés de VIH/sida par âge et sexe 2015-2019	32
Figure 5: Proportion hommes/femmes parmi les cas notifiés selon le stade.....	33
Figure 6: Répartition des PVVIH par région, 2019	34
Figure 7: Évolution des estimations des nouvelles infections par sexe et situation en 2019.	35
Figure 8: Évolution des estimations des décès dus au sida par sexe et situation en 2019.....	36
Figure 9: Prévalence du VIH chez les adultes, 2019.....	38
Figure 10: Fixation du VIH au lymphocyte LT4	50
Figure 11: Action des corécepteurs et fusion des membranes	50
Figure 12: Pénétration dans la cellule et décapsidation.....	51
Figure 13: Transcription de l'ARN viral en ADN à 1 puis à 2 brins.....	52
Figure 14: Rétrotranscription de l'ARN en ADNc.	54
Figure 15: Passage de l'ADNc à l'ADN double brin	54
Figure 16: Entrée de l'ADN dans le noyau	56
Figure 17: Intégration de l'ADN viral	56
Figure 18: Transcription de l'ADN viral en ARNm.....	57
Figure 19: Traduction de l'ARNm viral en polyprotéines	58
Figure 20: Production des protéines du VIH	59
Figure 21: Bourgeonnement du VIH.....	59
Figure 22: Classification CDC de l'infection à VIH.	65
Figure 23: Classification OMS de l'infection à VIH.....	66
Figure 24: Adénopathie cervicale antérieure chez un patient atteint de mononucléose infectieuse	68
Figure 25: Les principaux symptômes du sida.....	72
Figure 26: Dermite séborrhéique chez un patient infecté par le VIH	77
Figure 27: Onyxis	78

Figure 28: Candidose buccale	79
Figure 29: candidose œsophagienne.....	79
Figure 30: Herpes buccal	80
Figure 31: Herpes péri anal.....	81
Figure 32: Herpes génital.....	81
Figure 33: Le molluscum contagiosum	82
Figure 34: les aphtes	83
Figure 35: Ichtyose	84
Figure 36: les dermatophytoses.....	84
Figure 37: HPV	86
Figure 38: la leucoplasie chevelue	87
Figure 39: le zona	88
Figure 39: la gingivite.....	89
Figure 41: Lésions cutanées d'un sarcome de Kaposi	91
Figure 42: Rétinite à CMV chez un patient infecté par le VIH	97
Figure 43: cinétique d'apparition des marqueurs biologiques	104
Figure 44: différents types de tests ELISA	107
Figure 45: DAS ELISA direct et indirecte	108
Figure 46: Western Blot, test de confirmation de l'infection par le VIH	110
Figure 47: Principe de fonctionnement d'un TROD VIH	113
Figure 48: contenu du KIT autotest VIH	116
Figure 49: Arbre décisionnel du dépistage du VIH pour les adultes et enfants de plus de 18 mois [136].	120
Figure 50: Niveaux d'action des ARV	131
Figure 51: Cabenuva®, Vocabria®, Edurant®	179
Figure 52: La conception de l'étude HPTN 083	223

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Estimation du taux et du risque moyen de transmission du VIH selon le type d'activité sexuelle.....	21
Tableau II: Prévalence du VIH chez les populations clés et vulnérables	31
Tableau III: Estimations Spectrum de l'épidémie VIH, Maroc, 2019	35
Tableau IV: Aperçu de l'épidémie mondiale en 2020 par région.....	39
Tableau V: Données mondiales sur le VIH de la période allant de l'année 2000 jusqu' à 2020 [60].	44
Tableau VI: Couverture régionale du traitement de l'année 2019	45
Tableau VII: Classification CDC de l'infection à VIH de l'année 1993.....	65
Tableau VIII: Symptômes et signes cliniques rencontrés pendant la primo-infection VIH [88].	68
Tableau IX: Extrait du tableau comparatif des tests niveau (sensibilité, spécificité et fiabilité des résultats) du document d'accompagnement publié par Santé public France [.....	116
Tableau X: comparatif des tests de dépistage du VIH.....	117
Tableau XI: Tableau synoptique des ARV Les génériques sont identifiés par.....	136
Tableau XII: Données cliniques et paracliniques à recueillir à la prise en charge d'un patient infecté par le VIH [154].....	140
Tableau XIII: Schémas de traitement 2ème ligne du VIH [156].....	143
Tableau XIV: la femme enceinte séropositive qui n'a pas encore été traitée	145
Tableau XV: traitement VIH chez l'enfant.....	147
Tableau XVI: Comparaison ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil fumarate [193].	161
Tableau XVII: Relation entre taux de cellules CD4+ et maladies associées au VIH.....	194
Tableau XVIII: Examens à effectuer lors du diagnostic d'infection VIH confirmé.	196
Tableau XIX: prophylaxie des infections opportunistes et ses indications.....	197

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. HISTORIQUE DU VIH:.....	13
II .ÉPIDEMIOLOGIE :.....	17
1. Agent pathogène :.....	17
1.1. Structure du virus :.....	19
2. Modes de transmission :	20
2.1 Transmission sexuelle :	20
2.2 Transmission sanguine :	23
2.2.1. Toxicomanie :.....	23
2.2.2. Transmission en milieu de soins :.....	24
2.3 Transmission mère-enfant : TME	26
2.4. La réutilisation des aiguilles usagées non stérilisées :	28
3. Facteurs favorisant la transmission du VIH :	29
3.1 Les personnes qui sont les plus exposées au VIH :	29
4. Distribution géographique :	29
4.1 À l'échelle nationale :	29
4.1.1 Situation actuelle de l'épidémie :	29
4.1.2 Prévalence du VIH :.....	30
4.1.3 Notification des cas de VIH/sida :.....	31
4.1.4 Estimation de l'épidémie :	34
4.2. À l'échelle internationale :	37
4.2.1 Dernières estimations :.....	37
4.2.2 Zones affectées :.....	39
4.2.3 Populations affectées / vulnérables :.....	42
4.2.4. VIH et TB :.....	43
4.2.5. L'impact de la prévention et du traitement	43

5. Objectifs mondiaux :	46
III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH :	49
1. Les différentes phases de l'infection :	49
IV. FORMES CLINIQUES :	64
1. Classification :	64
2. Les aspects cliniques de l'infection à VIH :	66
2.1. La primo infection à VIH :	66
2.2 La phase asymptomatique :	69
2.3 Les formes mineures de l'infection:	70
2.4. La phase de sida :	71
2.4.1. Les principales atteintes pulmonaires :	72
2.4.2 Manifestations cutané-muqueuses :	76
2.4.3 Les principales manifestations digestives :	91
2.4.4 Les principales manifestations neurologiques :	92
2.4.5 Manifestations ophtalmologiques :	97
2.4.6 La syphilis :	98
2.4.7 Affections du système hématopoïétique :	100
2.4.8 Les tumeurs liées au VIH :	100
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	103
1. Évaluer le stade de l'infection :	103
2. Diagnostic indirect :	105
2.1. La méthode ELISA (Enzyme Liked Immunosorbent Assay) :	105
2.1.1. Le test ELISA indirect:	106
2.1.2. Le DAS ELISA direct ou Double Antibody Sandwich ELISA direct:	107
2.2 Western Blot :	108
3. Diagnostic direct :	110
3.1. Test de détection de l'Ag P24 :	110
3.2. Techniques de biologie moléculaire :	111
3.2.1. Quantification de l'ARN viral plasmatique ou CV:	111
3.2.2. Détection de l'ADN proviral par PCR :	112

3.3. Isolement du virus en culture cellulaire :	112
4. Autres moyens de dépistage : TROD et autotest.....	112
4.1. TROD :	112
4.2. Autotest :	115
5. Indications d'un test de dépistage pour le VIH :	117
6. Les personnes qui sont amenés à faire un dépistage du VIH le plus souvent :	118
7. Intérêt d'un test de dépistage précoce du VIH :	118
8. Recommandations sur le dépistage :	120
9. Déclaration obligatoire et surveillance virologique :	122
10. Counseling :	122
11. Le dépistage tardif :	127
VI. TRAITEMENT DU VIH :	130
1. Objectifs du traitement :	130
2. Classes pharmacologiques :	131
2.1. Inhibiteurs de la TI du VIH :	132
2.1.1. Les INTI : La principale classe.	132
2.1.2. INNTI :	133
2.2. Inhibiteurs de protéases (IP) :	133
2.4. Les inhibiteurs de l'intégrase :	135
3. Quand débiter un TAR ?	138
4. Les données à prendre en considération lors de la prise en charge d'un patient infecté par le VIH :	140
5. Par quel TAR faut-il commencer ?	141
6. Les schémas thérapeutiques préconisés par l'OMS :	142
6.1. Schémas de première intention :	142
6.2. Schémas de 2ème ligne suivant proposé :	143
6.3. Schémas de 3ème ligne recommandée :	144
7. Le traitement du VIH chez la femme enceinte/allaitant :	144
8. Le traitement du VIH Chez l'enfant :	147
9. En cas d'échec de traitement :	147

10. Effets indésirables des TAR :	148
10.1. Effets indésirables digestifs :	149
10.2. Effets indésirables cutanéomuqueux :	150
10.3. Effets indésirables neurologiques :	150
10.4. Effets indésirables hématologiques :	151
10.5. Effets indésirables néphro-Urologiques :	152
10.6. Effets indésirables métaboliques :	152
10.7. Atteintes osseuses :	154
11. Comment optimiser l'efficacité du traitement contre le VIH ?	154
12. Observance du traitement :	154
13. Émergences de résistances virales :	156
14. Les tests de résistance aux ARV :	158
15. Échec thérapeutique :	159
16. Nouvelles stratégie thérapeutique :	160
16.1. Une nouvelle molécule aux multiples facettes le TAF :	160
16.2.1. Diminution de la dose du principe actif contenu dans le médicament :	162
16.2.2. Diminution du nombre de jour de prise du traitement (QUATUOR) ou 4 jours sur 7 :	163
16.2.3. Réduire le nombre de molécules :	164
16.3. Traitements à longue durée d'action :	169
16.3.1. Avantages des ARV-LA :	171
16.3.2. Inconvénients des ARV-LA :	172
16.3.3. Formulation et pharmacologie du CBG LA :	173
16.3.4. Formulation et pharmacologie de la RPV-LA :	175
16.3.5. CBG/RPV première combinaison d'ARV-LA injectables disponibles :	176
16.3.6. Posologie de Cabenuva :	180
16.3.7. Effets indésirables de Cabenuva:	181
16.3.8. Résistance au Cabenuva :	182
16.3.9. Les avis des patients à propos de Cabenuva:	183
16.3.10. Autres développement possibles d'ARV-LA à moyen terme :	183

16.4. D'autres innovations en matière de traitement :	184
16.4.1. Ac neutralisants à large spectre :	184
16.4.2. Nouvelle cible thérapeutique :	185
16.4.3. Thérapie génique :	187
17. Suivi des patients :	188
17.1. Fréquence des consultations :	188
17.2. Suivi clinique :	189
17.3. Suivi paraclinique :	190
18. Prise en charge des IO :	193
18.1. Prise en charge de la tuberculose :	198
18.2. Prise en charge des coïnfections par le VIH et le virus des hépatites :	198
18.3. Dépistage et traitement des cancers :	199
18.4. Traitement des IST:	200
18.4.1. La syphilis :	200
18.4.2. Infections gonococciques : (urétrite gonococcique, foyer oropharyngé ou anal) :	201
18.4.3. Autres infections à Chlamydia :	201
18.4.4. Les condylomes :	201
19. Vaccination pour les patients VIH positifs :	201
VII. PRÉVENTION :	204
1. Mesures préventifs de base :	205
1.1. Pour les personnes séronégatives, non porteuses du VIH :	205
1.2. Pour les personnes séropositives :	206
2. Les outils de la prévention :	207
2.1. La promotion du préservatif :	207
2.2 La réduction des risques chez les UDIV :	208
2.3. La connaissance du statut sérologique comme stratégie de prévention du VIH :	209
2.4. Le dépistage :	210
2.5. La circoncision :	211
2.6. Traitement des IST:	212

2.7. Les ARV comme moyen de prévention :	212
2.7.1. Le traitement des personnes atteintes (TasP) :	213
2.7.2. La PTME :	214
2.7.3. Le TPE :	215
2.7.3.1. Une trithérapie pour le TPE :	215
2.7.3.2. Quel délai pour agir ?	216
2.7.3.3. Où aller après un risque ?	216
2.7.3.4. Quand on est sûr de ne pas être contaminé ?	216
2.7.4. La PrEP :	217
2.7.4.1. À qui s'adresse la PrEP ?	218
2.7.4.2. Comment accéder à la PrEP ?	218
2.7.4.3. Le Truvada®	218
CONCLUSION	225
RESUMES	228
BIBLIOGRAPHIE :	232



Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus de la famille des Retroviridae et du genre lentivirus. On peut répartir le VH en deux groupes principaux de virus, à savoir le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est la souche la plus courante du virus et elle est présente partout dans le monde. Le VIH-2 se trouve le plus couramment en Afrique occidentale mais se voit graduellement supplanter par le VIH-1.

Le VIH-1 et le VIH-2 ont en commun, des analogies de séquences partielles. Le deuxième est plus proche du virus du Sida des singes (SIV) par rapport au premier. Le VIH-2 est moins pathogène, moins transmissible et logé principalement en Afrique de l'Ouest, et c'est le VIH-1 qui est très majoritairement présent chez les PVVIH.

❖ **Historique et épidémiologie du VIH :**

Le sida fut décrit pour la première fois en Amérique du Nord au début des années **1980** chez un groupe d'homosexuels masculins. On a par ailleurs qualifié le sida de “cancer gay”. Par la suite, bien que toujours fortement présent dans la communauté homosexuelle masculine, le sida s'est développé chez les hétérosexuels de tout âge, surtout en Afrique.

Le VIH est plus prévalent au sein de certaines populations à risque comme les hommes bisexuels et homosexuels et les personnes qui s'injectent des drogues illicites. L'infection est également plus fréquente dans les communautés désavantagées sur le plan social.

En effet, dans les rapports **2019** du programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONU SIDA) [1], il ressort que La prévalence mondiale chez les adultes (âgées de 15 à 49 ans) comptait 38 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH), dont 1.8 million d'enfants, avec 1.7 million de personnes nouvellement infectées en **2019**, nous sommes encore loin des moins de 500 000 nouveaux cas, but fixé pour **2020** par l'ONUSIDA.

L'Afrique subsaharienne [2], avec plus des deux tiers de toutes les PVVIH dans le monde, est la région la plus durement touchée au monde, suivie de l'Asie et du Pacifique.

❖ **Physiopathologie de l'infection par le VIH :**

Le VIH envahit les cellules immunitaires présentant le marqueur CD4 à leur surface : notamment les LT CD4+. Et c'est ainsi qu'il arrive à se propager dans l'organisme en anéantissant les LT CD4+.

Au début de l'infection, le sujet est en général asymptomatique. Mais, le système immunitaire s'affaiblit progressivement au cours de l'évolution de l'infection conduisant à l'apparition des IO. C'est le stade dit sida qui se manifeste en dernier lieu de l'infection à VIH, et il peut se déclarer au bout de 10 à 15 ans.

❖ **Modes de transmission du VIH :**

Le VIH peut se transmettre par l'échange de divers liquides corporels provenant de personnes infectées notamment le sang, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales et rectales. Ses modes de transmission sont les suivants :

- Les rapports sexuels (vaginaux ou anaux) non protégés et, dans de très rares cas, contacts bucco-génitaux avec une personne infectée;
- La transfusion de sang contaminé;
- Le partage d'aiguilles, de seringues, d'autres matériels d'injection, de matériel chirurgical ou d'autres instruments pointus;
- La transmission de la mère à l'enfant qui se fait lors de la grossesse, l'accouchement, ou lors de l'allaitement.

Il faut noter que les personnes souffrant d'autres Maladies sexuellement transmissibles (MST) telles que la syphilis, l'herpès génital, la chlamydia vont transmettre plus facilement le VIH et seront elles-mêmes plus facilement contaminées.

❖ **Sur le plan clinique :**

En l'absence de traitement, l'infection à VIH se développe progressivement dans l'organisme pour aboutir à la maladie du sida. De la "primo-infection" au "stade sida", trois phases sont à distinguer dans l'infection à VIH.

▪ **La primo-infection :**

C'est l'invasion progressive de l'organisme par le VIH jusqu'à la colonisation complète du corps. Elle peut s'accompagner de symptômes divers, comme un syndrome pseudo-grippal, ou pas.

▪ **La phase asymptomatique :**

C'est la période, entre deux et cinq ans, pendant laquelle il n'y a pas forcément beaucoup de symptômes ressentis. Le virus désorganise, attaque et use le système immunitaire. Les CD4 baissent lentement.

▪ **La phase d'accélération :**

L'augmentation de la réplication virale, due à l'épuisement du contrôle immunitaire, provoque une chute plus rapide des CD4.

▪ **La phase sida :**

Les défenses immunitaires se sont suffisamment effondrées pour laisser se développer les maladies opportunistes. Sans traitement, l'évolution est rapidement mortelle. La tuberculose (TB) est la première cause de décès chez les PVVIH en Afrique et l'une des principales causes de décès chez les PVVIH

dans le monde. Les hépatites B et C font elles aussi partie des co-infections courantes du VIH chez certaines populations.

Le diagnostic de certains cancers indique que l'infection par le VIH a évolué en sida : sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien et cancer invasif du col de l'utérus. Ces cancers indicateurs de sida sont la conséquence de virus autres que le VIH.

Le virus herpès humain 8 (VHH-8) est une des causes du sarcome de Kaposi. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) provoque certains types de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Plus connu, le papillomavirus humain (HPV) peut provoquer notamment le cancer du col de l'utérus. Et de même, ne sont considérés comme «indicateurs de sida» que lorsqu'ils se produisent chez des personnes atteintes d'une infection par HPV. De plus une étude réalisée en France a pu prouver l'agressivité de la présentation clinique et de l'évolution de ces pathologies en comparaison avec la population générale [3].

❖ **Sur le plan diagnostic :**

Le dépistage de l'infection par le VIH constitue un élément majeur des efforts de prévention du VIH. Un diagnostic et un traitement précoces de l'infection par le VIH offrent de nombreux avantages tant à l'échelle individuelle [4] que populationnelle [5].

Malgré une offre diversifiée et un recours élevé au dépistage [6], le retard au diagnostic persiste puisque 27 % des personnes découvrant leur séropositivité sont déjà au stade sida ou à un stade avancé de l'infection ($CD4 < 200/mm^3$) [7]. Les autotests de dépistage du VIH (ADVIH), réalisés directement par l'intéressé, pourraient augmenter le nombre de personnes se faisant dépister pour le VIH, qui connaîtraient ainsi leur statut sérologique et, en cas de test

positif, pourraient accéder au traitement. À ce jour, la preuve de ce potentiel est cependant limitée et les données concernant l'impact de ces outils font défaut. Aux États-Unis, la (Food and Drug Administration) FDA a autorisé la vente libre d'un ADVIH en 2012.

Trois tests de dépistage du VIH sont actuellement disponibles:

- Le test ELISA, dit de 4e génération, (enzyme-linked immunosorbent assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée »
- Le test rapide ou TROD (test rapide d'orientation diagnostique),
- L'autotest de diagnostic du VIH (ADVIH).

Tous les trois utilisent le sang total comme matrice. Ils nécessitent donc :

- Soit une prise de sang (ELISA).
- Soit le prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt (TROD, autotest).

L'utilisation des TROD VIH permet de mettre en place des actions de prévention adaptées aux différents publics et facilite ainsi l'accès au dépistage pour les populations qui ne se font pas ou pas assez fréquemment dépister. Car ses résultats sont rapides et présentent une bonne acceptabilité, et du fait qu'ils peuvent être utilisés « hors les murs », ainsi que par les centres de dépistage anonymes et gratuits (CDAG) lors de campagnes de dépistage délocalisé, aux urgences et par les médecins généralistes. L'Autotest VIH, est aussi un test de dépistage rapide du VIH et qui peut être réalisé à domicile. Ce test anonyme facilite l'accès au dépistage et répond à un besoin de santé publique.

❖ **Sur le plan thérapeutique :**

Dans le cas du VIH, il s'avère bien que la mise au point d'un vaccin est très compliquée compte tenu de la diversité génétique du virus, de ses nombreux sous-types et de sa capacité à muter très rapidement.

Ces dernières années, de nouvelles perspectives de recherche vaccinale sont apparues grâce à l'identification d'Ac neutralisants à large spectre découverts chez certaines PVVIH et grâce à la meilleure compréhension de la réponse immunitaire. Des stratégies prometteuses sont en cours de développement pour les vaccins préventifs et thérapeutiques. Suite à ces résultats, de nombreux essais vaccinaux ont été lancés à travers le monde.

Les récentes données issues de la recherche clinique et de l'expérience programmatique, dont l'essai START et l'essai TEMPRANO ont pu prouver une diminution globale et considérable des événements classant sida et non sida chez les patients qui avaient bénéficié d'un TAR précoce. Et donc très récemment à la fin de l'année 2015, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a préconisé une mise sous TAR dès le diagnostic, quel que soit le nombre de CD4 et le stade clinique de la maladie (WHO, 2016a).

En 1987, La zidovudine (AZT), un inhibiteur de transcriptase inverse (TI), a été le tout premier traitement reçu par les personnes infectées par le VIH, administré à des doses massives et souvent toxiques. C'est seulement en 1996 que les toutes premières trithérapies sont mises au point, une combinaison de 3 molécules qui s'attaquent à différents mécanismes de multiplication du virus dans l'organisme pour le contrôler. Ces premières trithérapies – pouvant aller jusqu'à 20 comprimés journaliers – ont largement réduit le taux de mortalité lié au VIH mais s'accompagnaient d'effets secondaires lourds.

Les multithérapies ARV ont modifié la prise en charge de l'infection à VIH et ont ainsi transformé la perception du sida qui est devenu une maladie chronique avec laquelle on peut vivre [8,9]. Et par conséquent, de nouvelles problématiques liées à la chronicité de la maladie sont apparues, et notamment celle de l'observance thérapeutique des patients. Cette dernière permet de décrire « le degré d'adéquation entre le comportement du patient, en termes de

prise de médicaments, de prescriptions et les recommandations médicales» [8]. L'emploi de ce terme inclut la notion d'adhésion qui désigne le degré d'acceptation du patient vis-à-vis de la prescription. Aussi, pour certains auteurs, une observance au traitement de 95% s'avère indispensable pour le succès thérapeutique [10,11], ceci dans le but d'atteindre les objectifs thérapeutiques qui sont: prolonger la vie, diminuer la fréquence des affections opportunistes, arrêter ou ralentir rapidement et durablement la réplication virale, restaurer ou améliorer l'immunité de la personne infectée [12,13]. Le danger d'une mauvaise observance est l'émergence des résistances aux virus [14]. L'observance est appréciée entre autres par le comptage des comprimés restant, dans les systèmes où le patient est appelé à s'approvisionner en médicaments auprès d'une même pharmacie [14]. Le taux de renouvellement des ordonnances est apparu être un bon indicateur d'observance, sensible à la durée ou la complexité du traitement antirétroviral (TAR) [15].

L'amélioration de la qualité de vie des patients séropositifs est donc devenue un nouvel enjeu majeur pour la recherche. D'où le concept d'allègement thérapeutique qui peut passer par la diminution des dosages des traitements, testée par plusieurs médicaments dont le darunavir (Essai ANRS 165 DARULIGHT). Il propose de plus une réduction du nombre de jour de prise du traitement (QUATUOR ANRS-17018) [16]. Une monothérapie de dolutégravir (DTG) a dû être précocement arrêtée dans l'étude pilote MONODO [17] à cause du nombre d'échecs sous traitement et d'acquisition de résistances aux inhibiteurs d'intégrase. [18] Buzzi et coll. [19] ont effectué une méta-analyse qui a pu montrer que la bithérapie à base de DTG était associée à un faible risque d'échec virologique et qu'elle devait être préférée à la prescription d'une monothérapie de DTG.

Les bithérapies, sont le plus souvent à base d'INI. Les principales études de phase III par exemple l'étude SWORD, [20] ont testé la bithérapie dolutégravir-rilpivirine (DTG- RPV) en traitement d'entretien et montré sa non-infériorité par rapport aux tri/quadrithérapies. Les études LATTE 1[21] et LATTE-2[22] ont montré l'efficacité de la bithérapie cabotégravir-rilpivirine (CBG- RPV) respectivement per os et sous forme injectable, administrée chaque mois ou tous les deux mois, également en traitement d'entretien. Actuellement les résultats disponibles sont en faveur de la combinaison cabotégravir longue durée d'action et rilpivirine longue durée d'action (CAB-LA et RPV-LA) du point de vue tolérance, efficacité, pharmacocinétique, et acceptation par les patients.

❖ **Sur le plan préventif :**

On ne peut guère nier le rôle du préservatif qui a longtemps été le seul bouclier contre la transmission du VIH. Outre cela, le concept de «prévention combinée » est apparu récemment afin de compléter ce dispositif. C'est en prenant conscience de l'efficacité du traitement médical comme outil de prévention que ce concept a été imaginé. Il repose sur trois grandes stratégies :

- L'utilisation des préservatifs.
- La promotion du dépistage dont les tests diagnostics rapides (TROD ou autotest)
- Les avancées des traitements :
 - TasP : Treatment as Prevention ou le traitement comme prévention
 - PrEP: Prophylaxie pré-exposition
 - TPE : Traitement post-exposition

Grâce à ce nouveau concept associé à une prise en charge précoce sous TAR avec une observance optimale les PVVIH peuvent atteindre une espérance de vie similaire à la population générale et, en outre, ils ne transmettent plus l'infection. Plusieurs études ont montré l'efficacité d'un TAR oral préventif chez des patients non infectés par le VIH et faisant partie de groupes dits à risque.

La PrEP consiste en l'administration d'une ou de deux molécules ARV (ténofovir seul, ou en combinaison avec l'emtricitabine) chez des personnes séronégatives dont le comportement laisse présager un haut risque d'acquisition du VIH. La prise peut être continue et quotidienne, ou précéder un rapport sexuel à risque.

En 2012 déjà, le Truvada (ténofovir/emtricitabine) a été approuvé par L'Agence américaine des Aliments et des Médicaments (Food and Drug Administration (FDA)) pour l'utilisation préventive pour les catégories de personnes à risque substantiel d'acquisition du VIH, à savoir les catégories de population avec une incidence de VIH attendue de plus de 2 % par année.

L'utilisation d'autres molécules ARV que celles précitées, ainsi que d'autres modes d'administration sont également à l'étude. [23] Ainsi, l'utilisation d'ARV à longue durée d'action (ARV LA) administrés sous forme parentérale aurait l'avantage d'augmenter l'adhérence en éliminant la contrainte d'une prise quotidienne. Ainsi l'étude HPTN 083, montre que des injections bimestrielles de cabotegravir en PrEP seraient plus efficaces que les prises quotidiennes orales à base de ténofovir et d'emtricitabine (FTC/TDF ou Truvada®). Cependant l'amélioration de l'accès au traitement et aux soins ne sera durable que si des efforts sont faits en parallèle pour démultiplier la portée des programmes de prévention du VIH et des IST.

Les objectifs de ce travail :

- Donner un aperçu sur l'historique du VIH et ses origines.
- Expliquer la physiopathologie du VIH et ses différentes étapes.
- Étaler la situation épidémiologique actuelle du VIH au plan national et international, ainsi que les progrès effectués à travers le monde visant à amortir son invasion.
- Exposer les divers moyens de transmission du VIH et les populations les plus exposées au risque de contamination.
- Décrire les manifestations cliniques de L'infection par le VIH.
- Étayer les caractéristiques des différentes méthodologies de diagnostic du VIH et mettre le point sur l'intérêt d'un dépistage précoce pour identifier de manière présomptive, les sujets séropositifs et anticiper ainsi leur prise en charge.
- Montrer le rôle du consulting dans la prise en charge des PVVIH.
- Détailler les dernières stratégies de traitement du VIH et les effets secondaires qui en découlent et mettre en évidence le rôle important d'une bonne observance afin d'assurer le succès thérapeutique.
- Mettre l'emphasis sur l'importance et la multiplicité des mesures de prévention et leur considérable impact sur l'atténuation de la propagation de cette pandémie.



Historique

I. HISTORIQUE DU VIH:

Le VIH est un rétrovirus qui s'attaque aux cellules du système immunitaire et les démolit ou les rend inefficaces et il est responsable du sida, qui est un état affaibli du système immunitaire avec une vulnérabilité accrue aux IO.

Les premiers cas, de ce qui sera nommé plus tard sida ont été relatés à Los Angeles entre octobre **1980** et mai **1981**, quand cinq malades se plaignaient des mêmes symptômes : diminution du nombre de lymphocytes perte de poids et diarrhée, difficultés respiratoires. Une telle association n'a encore jamais été évoquée. Le 5 juin **1981** le centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) a publié une annonce officielle dans le Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Les cinq cas observés à

Los Angeles sont décrits. Leur pneumonie est conférée à *pneumocystis carinii*, ce protozoaire est habituellement inoffensif pour les voies respiratoires. Tous les malades sont de jeunes homosexuels.

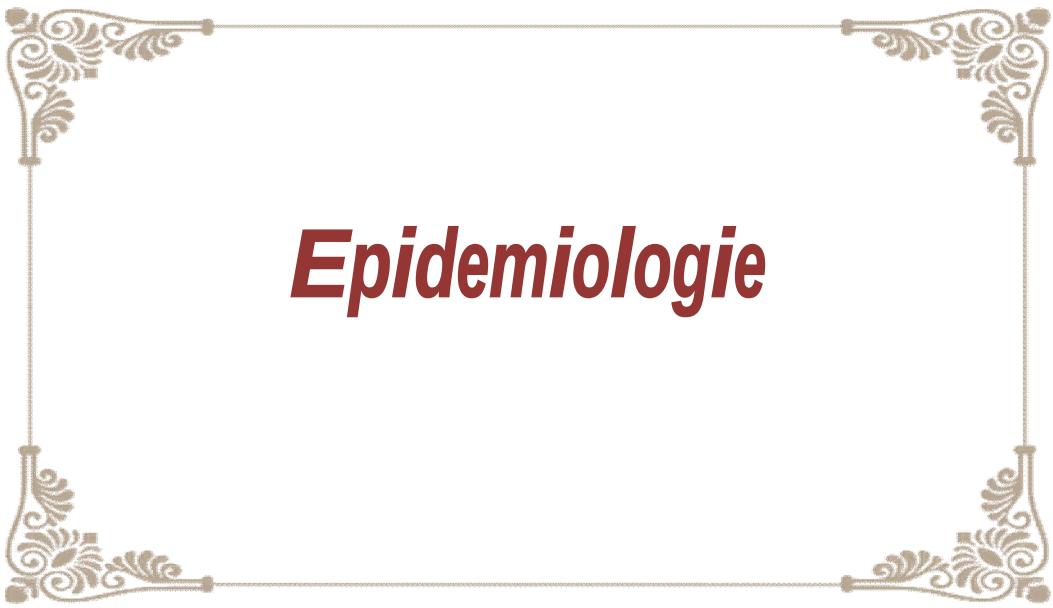
Le 4 juillet **1981**, deuxième annonce officielle. Le MMWR titre « sarcome de kaposi et pneumonie à pneumocystis chez les hommes homosexuels

à New York et en Californie » depuis trente mois, le sarcome de Kaposi, cancer extrêmement rare aux États-Unis a été diagnostiqué chez vingt-six hommes tous étaient homosexuels leur âge moyen était de 39 ans, huit parmi eux étaient décédés dans moins de deux ans après l'apparition des premiers symptômes et six présentaient aussi une pneumonie, à pneumocystis (pneumocystose). Ces deux pathologies ont pour particularité de toucher les personnes immunodéprimées, et en effet chez ces patients, le taux de LT4 était

en chute libre. Cette chute en nombre de T4 reflète une déficience immunitaire qui pourrait être à l'origine de symptômes observés, particulièrement l'incapacité de l'organisme à contrôler des infections par des micro-organismes habituellement anodins telle que *pneumocystis carinii*. Désormais une nouvelle pathologie liée à un déficit de l'immunité est incriminée, au premier abord on conclut que c'est la voie sexuelle qui est impliquée dans la transmission de ce mal inconnu et ceci est dû au fait que les premiers malades étaient tous des homosexuels et ce syndrome qui ne portait pas encore le nom d'AIDS, est désigné alors sous le terme de (syndrome gay) ou (cancer gay). Une des premières causes proposées de cette immunodépression est le Popper, un vasodilatateur très utilisé chez les homosexuels [24]. Mais, il est pourtant diagnostiqué dès **1981** chez une femme et chez quelques hommes hétérosexuels, ainsi que chez les hémophiles qui ont reçus des transfusions sanguines, et chez les utilisateurs de drogues intraveineuses. Cette découverte dévoile que le Popper n'est pas impliqué, et que la voie sanguine représente aussi un mode de contamination et l'agent infectieux responsable serait un virus. Les recherches se focalisent alors sur la découverte de l'agent infectieux. Le 27 juillet **1982** le CDC adopte le sigle AIDS pour baptiser cette maladie aux États-Unis. En **1982**, les premiers cas Français de cette infection sont recensés et l'anagramme sida est alors adoptée en France.

En 1983 (L. Montagnier, F. Barré-Sinoussi et J.-C. Chermann) de l'institut Pasteur, ont pu isoler le virus et ils l'ont baptisé Lymphadenopathy associated virus (LAV). Le prix Nobel de médecine a été attribué le 6 octobre 2008 aux Français Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier pour avoir découvert le virus du sida, mettant fin à cette longue guerre, qui remontait aux années quatre-vingt, entre les deux équipes de recherche française et américaine sur la paternité de la découverte du sida.

Actuellement, 85% des patients ont une virémie contrôlée grâce aux multi-thérapies qui a pu améliorer considérablement leur taux de survie. Mais cependant, il n'existe pas de vaccin contre le VIH / sida. Si la recherche a considérablement progressé depuis le début de l'épidémie et a permis, pour ceux qui ont accès aux traitements, de vivre avec le VIH, un constat demeure : en **2020**, on meurt toujours du VIH/sida dans le monde et aucune guérison n'est possible. Il n'existe pas non plus de vaccin.



Epidemiologie

II .ÉPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

Comme sus-cité plus haut Le VIH comporte deux types principaux :

VIH-1 et VIH-2. Le premier a été découvert d'abord et c'est le plus fréquent dans le monde (98 %). Alors que VIH-2 comprend le VIH-2A et le VIH-2B et sept sous types et il est plus répandu à la partie Ouest de l'Afrique noire, avec un potentiel épidémique moindre que le VIH-1 et évolue plus lentement vers le sida. Du point de vue phylogénique, le VIH-2 est plus proche du virus de l'immunodéficience du singe (SIV) que ne l'est le VIH-1. Il existe des réactions antigéniques croisées entre les 2 types de VIH, notamment pour la protéine de capsid, p24 pour le VIH-1 et p26 pour

Le VIH-2, mais pas pour l'enveloppe, gp120 et gp 41. Les TAR ciblent essentiellement le VIH-1 mais beaucoup vient aussi sont le VIH-2 (AZT...).

Les deux types de VIH, les VIH-1 et VIH-2 infectant l'espèce humaine présentent des différences moléculaires et sont homologues à 42 %. Ils dérivent tous les deux des SIV, équivalents simiens des VIH [25]. Par conséquent il est impossible de distinguer certaines souches de VIH-2 des souches SIV retrouvées chez les mangabeys de l'Ouest africain et il existe une superposition parfaite des zones d'épidémies humaines et simiennes pour le VIH-2 [26]. En 1990, une équipe de chercheurs propose que les populations de chimpanzés étaient à l'origine du VIH-1 en se basant sur l'organisation identique des génomes des souches VIH-1 et des SIV retrouvées chez les chimpanzés [27].

En 1999, l'origine simienne des souches humaines de VIH-1 était confirmée par la mise en évidence chez des patients Camerounais de souches extrêmement proches des VIS circulant chez les chimpanzés de la même région [26].

L'analyse phylogénétique des lentivirus a confirmé le lien entre le SIV et le VIH. Cependant les deux types de VIH, sont assez éloignés l'un de l'autre, et, alors que le VIH-1 est proche du SIVcpz (infectant une sous-espèce de chimpanzés dits *Pan troglodytes*) [28], le VIH-2 est plus proche des SIVsmm (infectant les mangabeys couronnés) et des SIVmac (infectant les macaques). Ainsi le VIH serait issu de deux introductions séparées, l'une pour le VIH-1, et l'autre pour le VIH-2 [29,30].

Néanmoins, Les deux types de VIH sont du genre des lentivirus de la famille des rétrovirus, dotée d'une enzyme spécifique dénommée la TI. Cette enzyme, va permettre de synthétiser, à partir de l'ARN viral, un ADN bicaténaire dit « proviral » qui va s'intégrer dans le génome de la cellule hôte [31].

Cette famille est subdivisée en trois sous familles selon un classement qui prend en compte des critères de pathogénicité et des paramètres phylogénétiques [31]: les oncovirus, les spumavirus, les lentivirus. Seuls ces derniers sont cytopathogènes, ils induisent des maladies à évolution lente. Parmi eux, c'est le VIH-1 et le VIH-2 qui sont pathogènes pour l'homme.

1.1. Structure du virus :

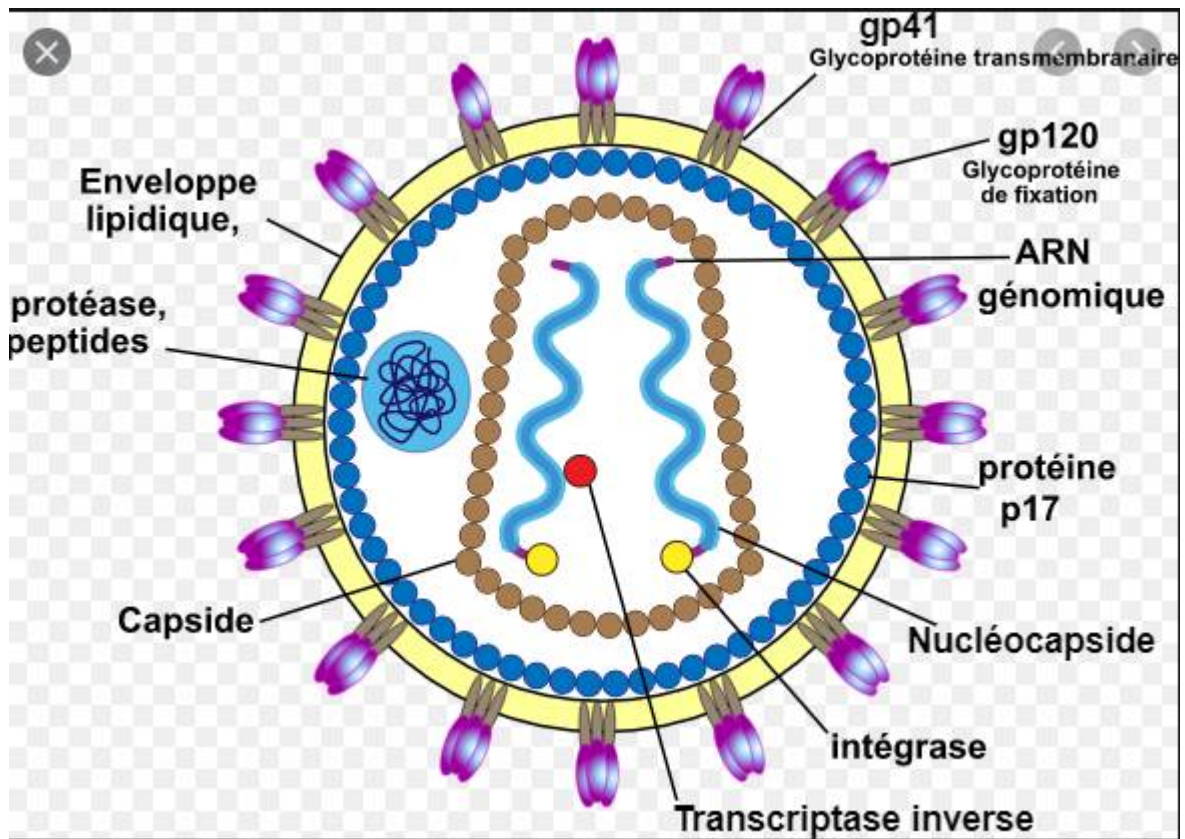


Figure 1: structure d'une particule virale [32].

Macroscopiquement et en microscopie électronique les deux virus VIH-1 et VIH- 2 présentent une morphologie similaire, et ont une forme sphérique, d'un diamètre de 80 à 110 nm (figure 1), comportant un nucléoïde de forme conique. La structure de la particule comporte :

- **Une enveloppe virale :** composée d'une double bicouche lipidique et de deux types de glycoprotéines : gp120 et gp 41. La première occupe une position plus périphérique : elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôte. Tandis que la deuxième traverse la bicouche lipidique.

- **Un core viral :** constitué d'une couche de protéine p17 et d'une couche plus profonde de protéines p24.
- **Un génome :** qui inclut deux copies d'ARN simple brin associées à deux molécules de transcriptase inverse (p64) et à d'autres protéines enzymatiques (protéase p10 et intégrase p32).

2. Modes de transmission :

À l'heure actuelle, la parfaite connaissance de tous les éventuels modes de transmission de l'infection par le VIH a permis d'élaborer des méthodes de prévention contre cette pandémie essentiellement en faveur des personnes les plus exposées au risque de contamination.

2.1 Transmission sexuelle :

Au début de l'épidémie la transmission hétérosexuelle était le principal mode de transmission de l'épidémie et elle est devenue de plus en plus prédominante dans les pays en voie de développement.

Le tableau suivant indique les estimations du risque moyen de transmission lors d'une exposition au VIH selon différentes activités sexuelles, énumérées en ordre de risque décroissant :

Tableau I: Estimation du taux et du risque moyen de transmission du VIH selon le type d'activité sexuelle [33].

Activité (pour les activités sexuelles, la position du partenaire séronégatif est précisée)	Estimation du risque moyen	Taux de transmission
Relation sexuelle anale réceptive	1,4 %	1 transmission sur 71 expositions
Injection de drogues au moyen d'une seringue/aiguille partagée	0,63 %	1 transmission sur 159 expositions
Relation sexuelle anale pénétrante	0,11 %	1 transmission sur 909 expositions
Relation sexuelle vaginale réceptive	0,08 %	1 transmission sur 1 250 expositions
Relation sexuelle vaginale pénétrante	0,04 %	1 transmission sur 2 500 expositions

Les relations anales réceptives (une personne séronégative reçoit un pénis dans l'anus) comportent le plus grand risque de transmission du VIH. La recherche nous porte à croire que le risque serait de 10 à 20 fois plus élevé que lors des relations vaginales ou des relations anales pénétrantes (une personne séronégative insère son pénis dans l'anus de quelqu'un d'autre). Ce risque accru est attribuable en partie au fait que le revêtement de cellules épithéliales du rectum ne compte qu'une seule couche, ce qui le rend plus vulnérable aux déchirures et à l'inflammation, ce qui peut faciliter la transmission du VIH.

En revanche, les revêtements de cellules épithéliales du vagin, du pénis et de la bouche comptent plusieurs couches d'épaisseur.

Les études laissent croire que les relations vaginales réceptives sont environ deux fois plus risquées que les relations vaginales pénétrantes. Ce risque accru est attribuable en partie au fait que les surfaces muqueuses du vagin et du col de l'utérus sont plus grandes que celles du prépuce et de l'urètre du pénis, et à la durée plus longue du contact du vagin avec les liquides corporels infectés.

Lors de relations sexuelles orales, le risque de transmission du VIH se situe entre très faible et nul. Il n'y a pas de risque de contracter le VIH pour une personne séronégative qui reçoit du sexe oral. Il existe un risque théorique de transmission du VIH lors de l'éjaculation d'un homme séropositif dans la bouche d'une personne séronégative, mais ce risque demeure très faible et très inférieur aux risques associés aux relations anales ou vaginales. Les raisons biologiques de cette différence sont nombreuses : la salive contient des enzymes qui peuvent neutraliser le VIH, la bouche et la gorge ont des couches multiples de cellules épithéliales; de plus, les liquides contenant du VIH ne restent généralement pas longtemps en contact avec des points d'entrée possible du VIH, après le sexe oral.

La coexistence d'autres IST, constitue un facteur de risque très important dans la transmission du VIH, et ceci est dû principalement aux muqueuses génitales présentant des lésions ou des érosions. Il y a également d'autres facteurs qui augmentent ce risque de transmission tels que :

- Rapports sexuels : pendant les menstruations, ou rapports traumatiques avec saignement.
- La multiplicité des partenaires et les comportements sexuels individuels...
- La CV du partenaire : une virémie élevée expose à un risque plus élevé

2.2 Transmission sanguine :

Elle se fait par l'intermédiaire de sang contenant le virus (transfusion de sang et dérivés), l'amélioration de la sélection des donneurs et l'augmentation de la sensibilité des tests de dépistage ont permis de diminuer considérablement le risque de contamination par cette voie[34]. La toxicomanie IV, les pratiques des partages de seringue ou de produits entre les usagers de drogues par voie injectable (UDVI) permettant l'inoculation d'une petite quantité de sang par voie IV d'une personne infectée à une autre, ce qui conduit à la transmission de l'infection à VIH [34,35].

2.2.1. Toxicomanie :

Les UDVI constituent une population particulièrement à risque vis-à-vis des infections et tout particulièrement du VIH dont la prévalence est estimée à 28 fois plus élevée parmi les personnes qui s'injectent des drogues.

D'après l'ONUSIDA, « ces épidémies sont alimentées par l'homophobie, la stigmatisation et la discrimination, et aggravées par des lois punitives. »

La transmission du virus se fait lors du :

- Partage ou réutilisation de matériel d'injection ayant déjà servi (seringue, aiguille, récipient, filtre, eau, tampons...). Du sang contaminé peut être resté sur le matériel, et le VIH peut alors entrer dans l'organisme.
- Partage ou réutilisation de la paille de «sniff» ou de la pipe à crack. Le risque d'être contaminé(e) par le VIH est possible en présence de plaies (dans le nez ou sur les lèvres) ou de sang sur le matériel.

Par ailleurs, « les consommateurs d'autres types de drogues sont souvent très exposés au risque d'infection à VIH en conséquence d'un comportement sexuel à risque élevé et de la pratique du commerce du sexe associée à la consommation de drogues. »

Il existe potentiellement des interactions dangereuses entre les ARV à action directe contre le VIH et certaines drogues récréatives.

2.2.2. Transmission en milieu de soins :

- ❖ Risque professionnel :

- Définition d'un Accident d'Exposition au Sang : (AES)

L'AES selon l'arrêté du 10 juillet 2013 : "Tout contact avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang et comportant soit une effraction cutanée (piqûre, coupure) soit une projection sur une muqueuse (œil...) ou sur une peau lésée. Sont assimilés à des AES les accidents survenus dans les mêmes circonstances avec d'autres liquides biologiques (tels que liquide céphalorachidien, liquide pleural, sécrétions génitales...) considérés comme potentiellement contaminants même s'ils ne sont pas visiblement souillés de sang."

- Les AES dits professionnels : Ils concernent essentiellement

- ✓ professions de soins et des laboratoires,

- ❖ métiers de l'Industrie pharmaceutique dans lesquels sont manipulés des échantillons de sang,

- ❖ les salariés au contact de seringues jetées par des toxicomanes, tels que les agents de nettoyage, etc.

- Les AES dits non professionnels : Dont les principaux facteurs de risque sont les rapports sexuels non protégés et les pratiques d'échange de matériel injectable non stérile chez les UDVI.

- Risques lors d'un AES :

Le risque de transmission du VIH suite à un accident d'exposition percutanée avec du sang infecté par le VIH est d'environ 0,3%. Il est d'environ 0,09% pour une exposition impliquant une muqueuse.

- ❖ Risque pour les patients :

- Produits dérivés du sang :

La transfusion sanguine a joué, dans la dernière décennie, un rôle néfaste dans la dissémination dans le monde du VIH. Le premier cas mondial de sida post-transfusionnel a été rapporté en janvier 1982 chez un hémophile.

Le premier cas français, survenu à la suite d'une transfusion pratiquée à Haïti, a été décrit en 1983 [36].

En revanche Si toutes les études s'accordent à reconnaître que la transfusion de sang contaminé est hautement infectante, certains auteurs ont suggéré que le risque ne serait pas absolument de 100 % [37]. Les enquêtes épidémiologiques [38] ont montré que la moyenne d'âge des sida transfusionnels était nettement supérieure à celle des autres facteurs de risque : près de 60 % des cas transfusionnels ont plus de 50 ans, alors que moins de 13 % de l'ensemble des cas de sida est dans cette tranche d'âge. Le sex ratio (hommes /femmes) des malades infectés par transfusion a le chiffre le plus près de 1 en comparaison des autres groupes à risque [38,39]. En raison de la quantité importante de virus inoculé, on a pensé que la période d'incubation d'un sida transfusionnel pouvait être plus brève que celle du sida lié à un contage sexuel.

- Greffes et transplantations d'organes :

Le VIH peut être présent dans les organes à greffer d'un donneur qui est contaminé.

2.3 Transmission mère-enfant : TME

La TME du VIH peut concerner chaque phase de la grossesse (in utero, intrapartum, au moment de l'accouchement [40]. La contamination peut se produire aussi lors de l'allaitement maternel [41]. Et donc on peut considérer que la transmission est multifactorielle (prédisposition génétique facteurs liés au virus, des facteurs maternels). La possibilité d'infection in utero dans les semaines précédant l'accouchement dans 1/3 des cas est connu de longue date par la mise en évidence d'une virémie voire même des signes cliniques chez certains enfants [42]. On a pu constater que ce mode de transmission a lieu essentiellement dans les dernières semaines de la grossesse. Notant que la CV de la mère ainsi qu'un déficit immunitaire avancé sont des facteurs qui augmentent considérablement cette transmission in utero.

- ❖ La transmission in utero précoce :

Les anciennes études sur le fœtus issu d'interruption de grossesse ont signalé une transmission précoce dès le premier trimestre ou le deuxième trimestre. Certaines études africaines ont évoqué un taux d'avortement supérieur à la norme chez les femmes séropositives au VIH. [43]

- ❖ La transmission in utero tardive :

Dans le travail Rouzioux et Collaborateurs mené sur des études post natales chez des enfants infectés, une transmission tardive concernait un 1/3 de ces enfants [43]. L'analyse de la cinétique de la virémie de l'antigénémie et des Ac dans un modèle mathématique de Markov, les chercheurs ont pu montrer que toutes les contaminations in utero dataient de moins de deux mois avant la naissance [44].

❖ La transmission intrapartum :

Chez environ 2/3 des enfants infectés, une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou une culture se montraient négatives et ceci est peut-être dû à une infection qui s'était produite in utero mais la détection était tardive à cause du taux très faible de la CV mais par la suite cette dernière s'élèverait sous l'effet de la stimulation antigénique de la vie extra utérine. À présent il semble évident qu'il s'agit effectivement d'enfants contaminés au cours de l'accouchement ; cela est corroboré par l'étude de Rouzioux et collaborateurs où la date présumée de la contamination était le jour de la naissance chez 2/3 des enfants [42]. On a pu aussi démontrer une éventuelle contamination descendante des infections in utero où la PCR est positive dans les deux premiers jours des infections intrapartum où elle ne devient positive que secondairement. Plusieurs travaux ont isolé le VIH dans les sécrétions

cervico-vaginales en dehors des règles. Parmi lesquels on peut citer celui de VOGT qui isole le VIH par culture des sécrétions génitales chez 4 femmes sur 14 [44], celui de POMERNTH montra l'infestation de certaines cellules de la sous muqueuse cervicale [43].

❖ La transmission par le lait maternel :

Le VIH peut se transmettre par le lait maternel à tout moment de la lactation.

Il peut être excrété dans le colostrum et dans le lait, mais Il est difficile de déterminer le risque relatif de transmission par le colostrum et par le lait maternel mature. Premièrement, le colostrum et le lait maternel mature contiennent différents types de cellules et des niveaux différents de composantes qui influencent l'immunité (telles que la vitamine A, les immunoglobulines et la lactoferrine). Deuxièmement, le nourrisson ingère beaucoup moins de colostrum que de lait maternel mature. Troisièmement, le système immunitaire du

nourrisson est moins bien développé pendant les quelques premiers jours de lactation qu'ensuite, et les jeunes nourrissons ont, dans le sang, une concentration plus élevée d'Ac maternels. Rien ne prouve que s'il ne consommait pas de colostrum, le nourrisson courrait un risque moindre d'être infecté par le VIH lors de l'allaitement au sein. Cependant on sait bien que l'état maternel immunologique et virologique influence le risque de transmission durant l'allaitement [43]. D'autre part VAN Pierre et collaborateurs ont indiqué la présence constante d'IgA anti VIH et relativement d'IgM anti VIH dans le lait maternel des femmes infectées [44]. Une étude a révélé qu'un déficit en vit A induit une augmentation du risque de contamination [42]. Finalement la présence d'un abcès mammaire, constitue un facteur de risque principal dans ce mode de transmission, une étude faite à Durban (Afrique du sud) a insisté sur le risque accru de transmission lors d'un allaitement mixte par rapport à un allaitement exclusif au sein [45]. Les bébés qui étaient allaités et qui recevaient aussi du lait industriel avaient un taux de contamination plus bas (18%) que les enfants qui n'avaient pas du tout été allaités (19%) ou qui avaient été partiellement allaités (26%).

2.4. La réutilisation des aiguilles usagées non stérilisées :

La contamination professionnelle; n'a été documentée que dans les cas d'exposition à du sang ou du liquide contenant de façon visible du sang. Les accidents ayant entraîné une contamination par le VIH s'était produit au cours des blessures et piqûre avec du matériel médicochirurgical contaminé plus rarement ; il s'agissait d'une projection sur une peau lésée ou sur une muqueuse, la transmission soignant soigné est exceptionnelle [46]. Dans certains cas particuliers il s'agit de certaines pratiques telles que la circoncision les tatouages l'acupuncture, le perçage des oreilles, les équipements dentaires, présentent à leur tour un danger s'ils ne sont pas stérilisés.

3. Facteurs favorisant la transmission du VIH :

3.1 Les personnes qui sont les plus exposées au VIH : [47]

- ✓ Les professionnels qui sont exposés au sang ou aux autres sécrétions contaminantes (professionnels de santé, pompiers, policiers, gardiens de prison, etc.).
- ✓ Les personnes qui ont reçu une transfusion sanguine ou une transplantation d'organes avant 1985.
- ✓ Les enfants nés d'une mère infectée par le VIH qui n'a pas reçu de traitement pendant la grossesse.

4. Distribution géographique :

4.1 À l'échelle nationale : [48]

4.1.1 Situation actuelle de l'épidémie :

Les données de la surveillance épidémiologique relatives au VIH/sida, pour l'année 2019, font état d'une prévalence faible dans la population générale autour de 0,08 %, mais élevée chez les populations clés les plus exposées aux risques d'infection en particulier dans certaines villes.

En effet, l'étude bio-comportementale parmi les Professionnelles du Sexe (PS), conduite en 2019, a montré une prévalence de 6,4%, à Safi, de 4.1% à Marrakech et de 3,6% à Agadir. Les études réalisées en 2017 avaient, quant à elles, montré des prévalences parmi les Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes (HSH) de 9,1% à Casablanca, de 3,8% à Tanger de 3,1% à Agadir alors que parmi les personnes qui s'injectent des Drogues (PID) des prévalences de 14% à Nador et de 6% à Tétouan ont été relevées. L'analyse

dans le temps du nombre des cas notifiés de VIH/sida montre une concentration de l'épidémie au niveau de 3 régions qui regroupent à elles seules 63% des cas. La grande majorité des PVVIH est concentrée dans les villes avec une proportion de 90%. La transmission de l'infection à VIH se fait principalement par voie sexuelle (plus de 90% des cas). Selon les dernières estimations EPP/Spectrum, le nombre de PVVIH est de 21 500 en fin de 2019 avec une prévalence de 0,08% dans la population générale. Selon ces estimations, 840 nouvelles infections à VIH et 300 décès liés au sida se sont produits en 2019 avec une diminution respectivement de 25% et 36% depuis l'année 2010.

4.1.2 Prévalence du VIH :

La prévalence du VIH au Maroc demeure faible autour de 0,08% [0,07-0,10] dans la population générale, de 0,07% chez les femmes et 0,09 chez les hommes. Les nouvelles infections sont de 840 cas et les décès de 300 cas en 2019 avec des proportions plus élevées chez les hommes, respectivement 63% et 73%.

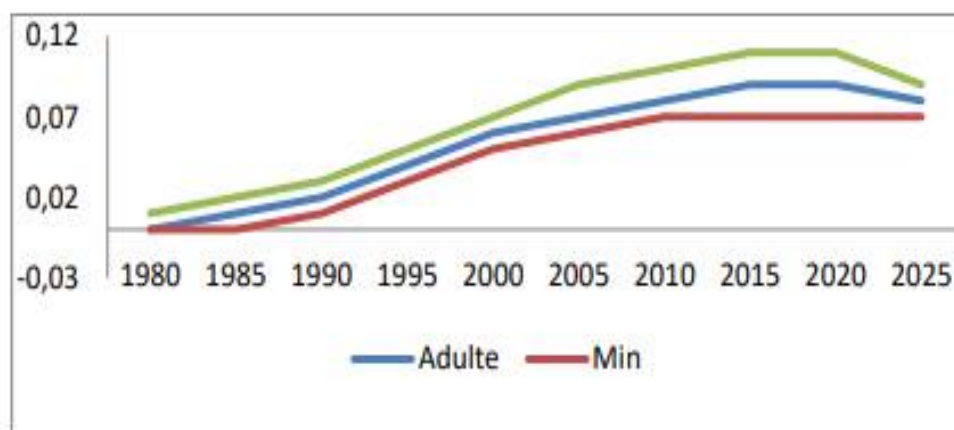


Figure 2: Évolution de la prévalence du VIH (%) [48].

Des prévalences plus élevées sont enregistrées chez les populations clés plus exposées, notamment les PS avec 6,4% dans la ville de Safi, 4,1% à Marrakech et 3,6% à Agadir en 2019. Une épidémie concentrée est constatée parmi les HSH à Casablanca (9,1%) et les PID à Nador (14%) et Tétouan (6%) en fin 2017.

Tableau II: Prévalence du VIH chez les populations clés et vulnérables [48].

Ville	PS	HSH	PID	Migrants	Ouvrières
Agadir	5,1% (2012) 2,4% (2016) 3,6% (2019)	3,7% (2015) 3,2% (2017)			1% (2014)
Marrakech	1,6% (2016) 4,1% (2019)	5,7% (2015) 1,9% (2017)			
Casablanca	1,1% (2016) 0,9% (2019)	4,4% (2015) 9,1% (2017)			
Rabat	0,6% (2015) 0,4% (2016) 1,1% (2019)			3% (2013)	
Fès	1,8% (2012) 0,4% (2016) 0,1% (2019)				
Tanger	1,4% (2012) 2,1% (2016) 2,1% (2019)	3,2% (2015) 3,8% (2017)	3,5% (2015) 1,3% (2017)		
Tétouan			6% (2017)		
Nador			9,6% (2015) 14% (2017)		
Safi	6,4% (2019)				

4.1.3 Notification des cas de VIH/sida :

Le nombre de cas d'infection par le VIH/sida déclarés en 2019 a été de 1385, portant le cumul des cas à 17 000 depuis le début de l'épidémie en 1986 dont 41% l'ont été au cours des cinq dernières années.

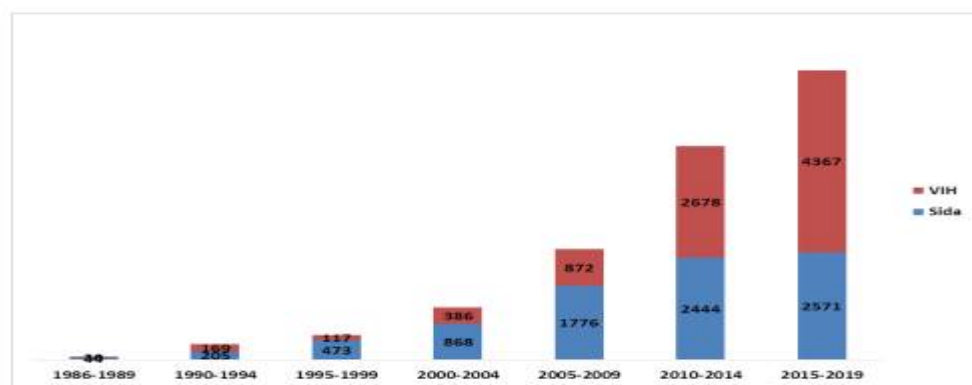


Figure 3: Évolution du nombre des cas VIH/sida notifiés entre 1986 et 2019 [48].

La tranche d'âge entre 15 et 44 ans est la plus touchée par l'infection et les femmes représentent 51% des cas notifiés durant la période 2015-2019. Il est à noter que le nombre de cas VIH notifiés a atteint 41% durant la période 2015-2019 et 46% des PVVIH notifiées en 2019 étaient dans un stade sida CD4 inférieur à 200.

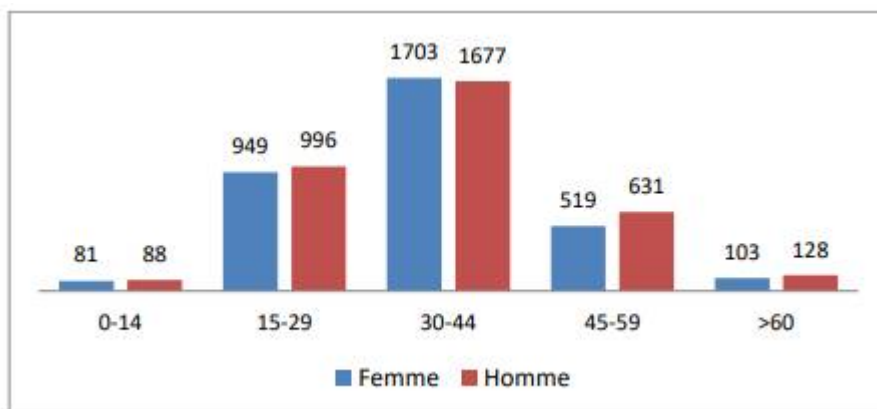


Figure 4: Nombre de cas notifiés de VIH/sida par âge et sexe 2015-2019 [48].

L'analyse de la situation épidémiologique montre une nette tendance chez les femmes à se faire dépister à un stade précoce de l'infection justifiant ainsi la proportion élevée de cette population parmi les cas notifiés VIH. En revanche, on note une proportion importante des hommes qui ont été notifiés au stade sida. Cependant, cet écart est en baisse continue les dernières années.

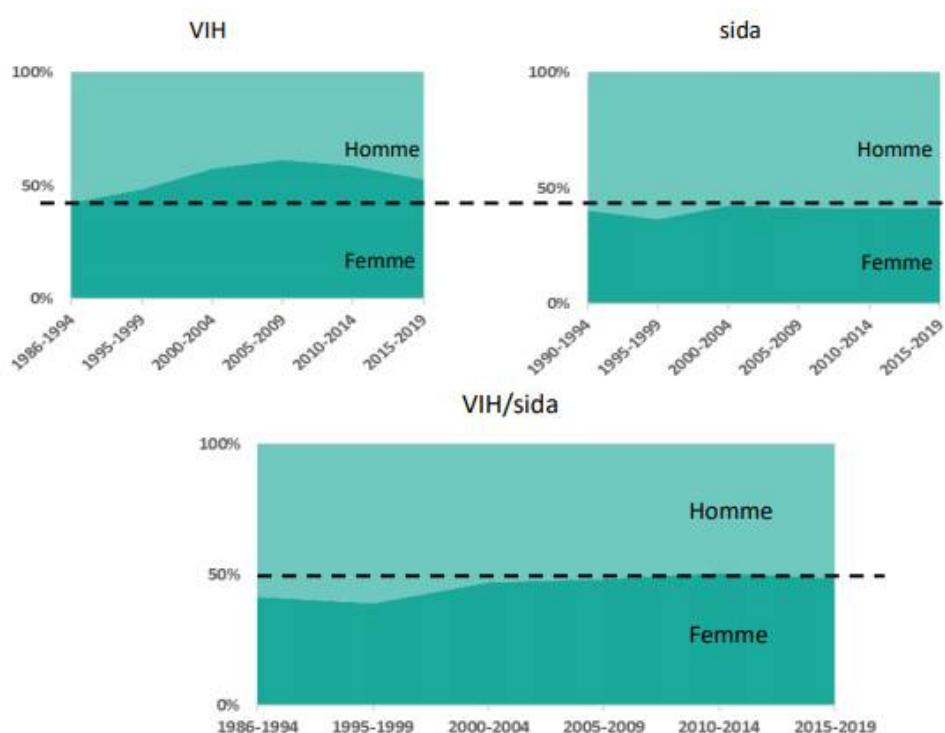


Figure 5: Proportion hommes/femmes parmi les cas notifiés selon le stade VIH ou sida. 1990-2019 [48].

La dynamique de l'épidémie de VIH/sida reste toujours urbaine et marquée par une focalisation au niveau de 3 régions qui regroupent à elles seules 63% des cas, soit près des deux tiers des cas de tout le pays, avec 23% dans la région de Souss-Massa, 20% dans la région de Casablanca-Settat et 20% dans la région de Marrakech-Safi.

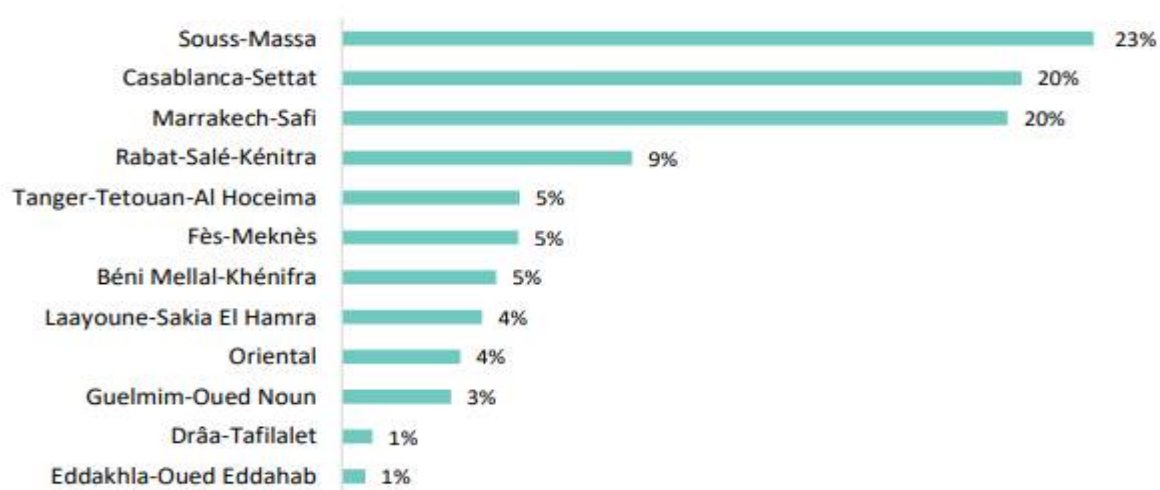


Figure 6: Répartition des PVVIH par région, 2019 [48].

4.1.4 Estimation de l'épidémie :

Selon les dernières estimations Spectrum, le nombre de PVVIH serait de 21.500 adultes et enfants en fin 2019 avec une prévalence du VIH à 0,08% dans la population générale.

Tableau III: Estimations Spectrum de l'épidémie VIH, Maroc, 2019[48].

Nombre de personnes vivant avec le VIH en fin 2019 (adultes et enfants)	21500 (18 000 - 28 000)
Hommes	12100
Femmes	8900
Enfants < 15 ans	< 1 000
Nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH en 2019	840 (600 – 1200)
Nombre de décès dus au sida en 2019	300 (180 – 500)
Prévalence du VIH chez l'adulte	0,08 % (0,07 – 0,10)
Homme	0,09 % (0,07 – 0,12)
Femme	0,07 % (0,05 – 0,09)
Nombre de femmes enceintes séropositives ayant besoin de pTME	340 (200-500)

On constate, d'après ces estimations, que les femmes représentent près de 43% des PVVIH nt avec le VIH adultes. La prévalence du VIH est plus élevée chez les hommes (0,09 %) que chez les femmes (0,07 %). Le nombre de personnes nouvellement infectées est en régression depuis 2004 et les cas liés à la transmission mère enfant sont estimés à 340 (200 – 500).

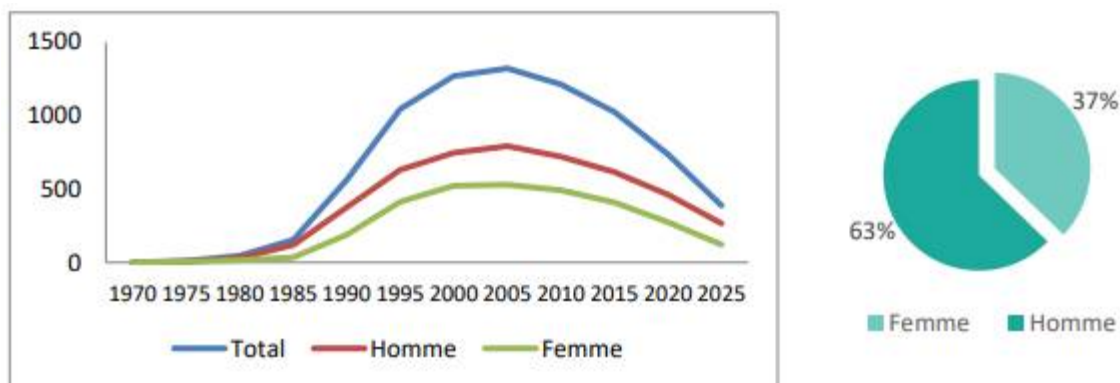


Figure 7: Évolution des estimations des nouvelles infections par sexe et situation en 2019 [48].

Il est à noter une nette tendance à la baisse du nombre de nouvelles infections VIH, passant de près de 1400 en 2005 à 840 en 2019. Le nombre estimé des nouvelles infections VIH reste plus élevé chez les Hommes (63%) que chez les Femmes (37%).

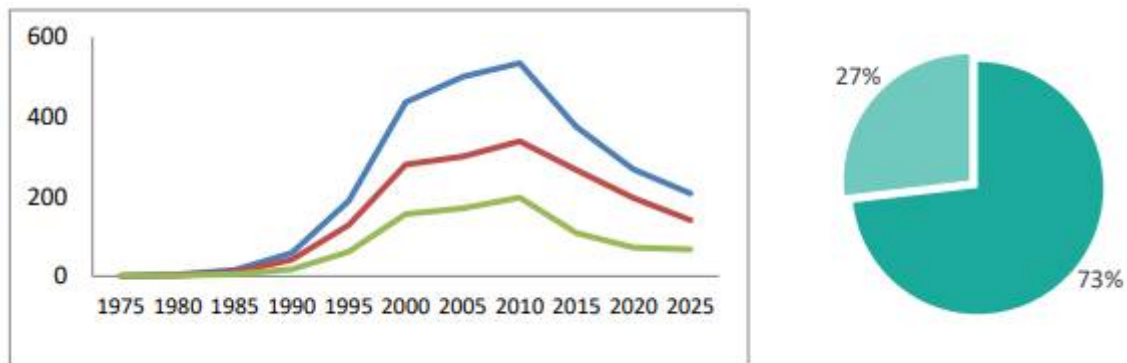


Figure 8: Évolution des estimations des décès dus au sida par sexe et situation en 2019 [48].

Le nombre des décès liés au sida est estimé à 300 en 2019, avec une tendance globale à la diminution passant de plus de 500 en 2010 à 300 en 2019 soit un recul de 40%. Les hommes représentent 73% des décès. Les estimations des IST, réalisées pour la première fois au Maroc en 2016 avec l'utilisation de l'outil Spectrum, ont montré qu'il y aurait plus de 800 000 nouveaux cas en 2015, avec plus de 37.000 cas de syphilis, 190.000 cas de gonorrhées et de 590.000 cas de Chlamydiae. La tendance de ces infections aurait accusé un déclin entre 2000 et 2010 puis une quasi-stabilité depuis 2010.

4.2. À l'échelle internationale :

Le VIH, le virus qui cause le sida est devenu l'un des plus graves problèmes de santé et de développement au monde depuis que les premiers cas ont été signalés en 1981. Environ 76 millions de personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie. [49] Aujourd'hui, environ 38 millions de personnes vivent actuellement avec le VIH et des dizaines de millions de personnes sont décédées de causes liées au sida depuis le début de l'épidémie [50].

Au cours des deux dernières décennies, en particulier, d'importants efforts mondiaux ont été déployés pour lutter contre l'épidémie et des progrès significatifs ont été accomplis. Le nombre de personnes nouvellement infectées par le VIH, en particulier les enfants, et le nombre de décès liés au sida ont diminué au fil des ans, et le nombre de personnes séropositives recevant un traitement est passé à 25,4 millions en 2019. [51]

4.2.1 Dernières estimations : [52]

La prévalence mondiale chez les adultes (le pourcentage de personnes âgées de 15 à 49 ans infectées) s'est stabilisée depuis 2001 et était de 0,7% en 2019 (voir la figure 9).

Il y avait 38 millions de PVVIH en 2019 (voir le tableau IV), contre 30,7 millions en 2010, en raison de la persistance de nouvelles infections et de personnes vivant plus longtemps avec le VIH. Parmi les PVVIH en 2018, 36,2 millions étaient des adultes et 1,8 million étaient des enfants de moins de 15 ans.

Bien que la capacité de dépistage du VIH ait augmenté au fil du temps, permettant à davantage de personnes de connaître leur statut sérologique, environ une personne sur cinq vivants avec le VIH (19%) ne sait toujours pas qu'elle est infectée.

Bien qu'il y ait eu une baisse significative des nouvelles infections depuis le milieu des années 1990, il y avait encore environ 1,7 million de nouvelles infections en 2019, soit environ 5000 nouvelles infections par jour. Des données récentes montrent que si des progrès ont été accomplis, ces progrès sont inégaux à l'intérieur des pays et entre les pays. [53] En outre, le rythme du déclin varie selon le groupe d'âge, le sexe et la région.

Le VIH reste l'une des principales causes de décès dans le monde et la principale cause de décès dans le monde chez les femmes en âge de procréer. [54] Cependant, les décès liés au sida ont diminué, en partie en raison de l'extension des TAR. 690000 personnes sont mortes du sida en 2019, soit une baisse de 37% par rapport à 1,1 million en 2010 et de 59% par rapport au sommet de 1,7 million de 2004.

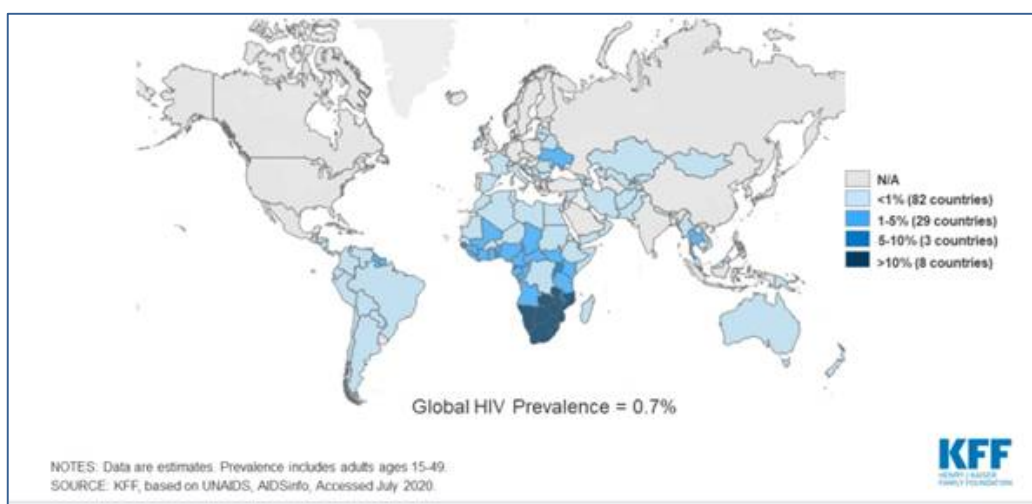


Figure 9: Prévalence du VIH chez les adultes, 2019 [52].

Tableau IV: Aperçu de l'épidémie mondiale en 2020 par région [52].

Region	% of Adults Living with HIV (Adult Prevalence)	# of People Living with HIV (% of Global Total)	# of People Newly Infected with HIV	# of AIDS-Related Deaths
Global, Total	0.7%	38.0 million (100%)	1.7 million	690,000
Eastern and Southern Africa	6.7%	20.7 million (54%)	730,000	300,000
Western and Central Africa	1.4%	4.9 million (13%)	240,000	140,000
Asia and the Pacific	0.2%	5.8 million (15%)	300,000	160,000
Western and Central Europe and North America	0.2%	2.2 million (6%)	65,000	12,000
Latin America	0.4%	2.1 million (6%)	120,000	37,000
Eastern Europe and Central Asia	0.9%	1.7 million (4%)	170,000	35,000
The Caribbean	1.1%	330,000 (<1%)	13,000	6,900
Middle East and North Africa	<0.1%	240,000 (<1%)	20,000	8,000

4.2.2 Zones affectées :

▪ L'Afrique subsaharienne [55] :

Avec plus des deux tiers de toutes les PVVIH dans le monde, est la région la plus durement touchée au monde, suivie de l'Asie et du Pacifique (voir tableau IV). Les Caraïbes ainsi que l'Europe de l'Est et l'Asie centrale sont également fortement touchées.

▪ L'Afrique orientale et australe :

On estime que 20,7 millions de PVVIH en Afrique orientale et australe, plus de la moitié (54%) de toutes les PVVIH. Les deux tiers des enfants vivant avec le VIH (67%) se trouvent dans cette région. Malgré leur impact significatif, les nouvelles infections dans la région ont diminué de 38% depuis 2010. Presque tous les pays de la région ont généralisé des épidémies de VIH, c'est-à-dire que leur prévalence nationale du VIH est supérieure à 1%. L'Afrique du Sud compte le plus grand nombre de PVVIH au monde (7,5 millions). Eswatini (anciennement Swaziland) a la prévalence la plus élevée au monde (27%).

▪ **L'Afrique occidentale et centrale :**

On estime que 4,9 millions de personnes vivent avec le VIH en Afrique occidentale et centrale. Les nouvelles infections à VIH chez les adultes ont diminué de 25% entre 2010 et 2019. Les femmes et les filles représentent 58% des 240 000 nouvelles infections à VIH estimées dans la région. Un autre problème auquel la région est confrontée est la couverture du TAR pour les femmes enceintes, qui a diminué ces dernières années (de 62% en 2016 à 58% en 2019).

▪ **L'Asie et Pacifique :**

On estime que 5,8 millions de PVVIH en Asie et dans le Pacifique. Le nombre annuel de nouvelles infections à VIH dans la région a diminué de 12% depuis 2010. Cependant, les tendances varient d'un pays à l'autre et le déclin dans la région peut masquer les augmentations dans certains pays. La région abrite également les deux pays les plus peuplés du monde - la Chine et l'Inde - et même une prévalence relativement faible se traduit par un grand nombre de personnes.

▪ **L'Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord.**

On estime que 2,2 millions de PVVIH dans cette région. Une couverture élevée des TAR joue un rôle clé dans la réduction des décès liés au sida dans la région; depuis 2010, le nombre de décès liés au sida a diminué de 40%. 4 PVVIH sur 5 (81%) sont sous traitement et 2 PVVIH sur 3 (67%) sont viralement supprimées.

▪ **L'Amérique latine :**

On estime que 2,1 millions de personnes vivent avec le VIH en Amérique latine. Entre 2010 et 2019, les nouvelles infections à VIH ont augmenté de 21% tandis que le nombre de décès liés au sida a chuté de 8% dans l'ensemble de la région. En 2019, 40% des nouvelles infections à VIH en Amérique latine se sont produites au Brésil, qui compte le plus grand nombre de PVVIH (920 000) dans la région.

▪ **L'Europe de l'Est et Asie centrale :**

Environ 1,7 million de PVVIH dans cette région, dont 170 000 nouvellement infectées en 2019. Les nouvelles infections à VIH dans la région ont augmenté de 72% et les décès liés au sida ont augmenté de 24% entre 2010 et 2019. La plupart des nouvelles infections (99%) de la région font partie des populations clés et de leurs partenaires sexuels, dont 48% des infections survenant chez les consommateurs de drogues injectables.

▪ **Les Caraïbes :**

On estime que 330 000 PVVIH dans les Caraïbes. Le nombre de PVVIH sous traitement a plus que doublé depuis 2010 (de 68 000 en 2010 à environ 210 000 en 2019). Cependant, le pourcentage de PVVIH qui ont supprimé la CV dans la région (50%) est inférieur à la moyenne mondiale (59%).

▪ **Le Moyen-Orient et Afrique du Nord :**

On estime que 240 000 personnes vivent avec le VIH au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. Les nouvelles infections ont augmenté de 25% de 2010 à 2019, tandis que les décès liés au sida sont restés stables. La couverture du traitement parmi les PVVIH dans cette région est de 38%, la plus faible de toutes les régions.

4.2.3 Populations affectées / vulnérables :

La plupart des infections à VIH sont transmises de manière hétérosexuelle, bien que les facteurs de risque varient. Dans certains pays, les HSH, les consommateurs de drogues injectables, les PS, les transgenres et les prisonniers sont touchés de manière disproportionnée par le VIH. Les femmes représentent plus de la moitié (55%) de tous les adultes (15-49 ans) vivant avec le VIH dans le monde, et le VIH (avec les complications liées à la grossesse) est la principale cause de décès chez les femmes en âge de procréer [56]

L'inégalité entre les sexes, l'accès différentiel au service, et la violence sexuelle augmente la vulnérabilité des femmes au VIH, en particulier les femmes plus jeunes, sont biologiquement plus sensibles au VIH. Les jeunes, âgés de 15 à 24 ans, représentent environ un tiers des nouvelles infections à VIH et, dans certaines régions, les jeunes femmes sont touchées de manière disproportionnée. En Afrique subsaharienne, parmi les adultes de 15 ans et plus, les jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans représentaient 19% des nouvelles infections à VIH dans la région en 2019.

Dans le monde, les enfants représentent 1,8 million de PVVIH; parmi les enfants, il y a eu 95 000 décès liés au sida et 150 000 nouvelles infections en 2019. Depuis 2010, les nouvelles infections à VIH chez les enfants ont diminué de 52%.

4.2.4. VIH et TB :

Le VIH a conduit à une résurgence de la TB, en particulier en Afrique, et elle est l'une des principales causes de décès des personnes séropositives dans le monde [52].

En 2018, environ 9% des nouveaux cas de TB sont survenus chez des PVVIH [58]. Entre 2000 et 2018, les décès dus à la TB chez les PVVIH ont considérablement diminué, en grande partie en raison de l'extension des services conjoints VIH / TB.

4.2.5. L'impact de la prévention et du traitement : [59]

Le TAR combiné, introduit pour la première fois en 1996, a entraîné des réductions spectaculaires de la morbidité et de la mortalité, et l'accès a augmenté ces dernières années, passant à 25,4 millions de personnes (67% des PVVIH) en 2019.

Le pourcentage de femmes enceintes recevant un TAR pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH est passé à 85% en 2019, contre 45% en 2010.

L'accès au TAR chez les enfants a plus que doublé depuis 2010, la couverture du traitement passant de 18% en 2010 à 53% en 2019.

Environ 59% de toutes les PVVIH sont supprimées viralemment, ce qui signifie qu'elles sont probablement en meilleure santé et moins susceptibles de transmettre le virus. La suppression virale varie considérablement selon la région, la population clé et le sexe.

Tableau V: Données mondiales sur le VIH de la période allant de l'année 2000 jusqu' à 2020 [60].

Données mondiales sur le VIH

	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019/ 2020****
Personnes vivant avec le VIH	24.0 millions [20.0 millions–28.2 millions]	27.3 millions [22.8 millions–32.1 millions]	30.7 millions [25.6 millions–36.1 millions]	34.9 millions [29.1 millions–40.9 millions]	35.7 millions [29.8 millions–41.9 millions]	36.5 millions [30.4 millions–42.8 millions]	37.3 millions [31.0 millions–43.6 millions]	38.0 millions [31.6 millions–44.5 millions]
Nouvelles infections à VIH (total)	2.7 millions [2.0 millions–3.7 millions]	2.4 millions [1.8 millions–3.2 millions]	2.1 millions [1.6 millions–2.9 millions]	1.9 millions [1.4 millions–2.5 millions]	1.8 millions [1.3 millions–2.4 millions]	1.8 millions [1.3 millions–2.4 millions]	1.7 millions [1.2 millions–2.3 millions]	1.7 millions [1.2 millions–2.2 millions]
Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)	2.2 millions [1.7 millions–3.0 millions]	1.9 millions [1.4 millions–2.6 millions]	1.8 millions [1.4 millions–2.5 millions]	1.7 millions [1.2 millions–2.3 millions]	1.6 millions [1.2 millions–2.2 millions]	1.6 millions [1.2 millions–2.1 millions]	1.5 millions [1.1 millions–2.1 millions]	1.5 millions [1.1 millions–2.0 millions]
Nouvelles infections à VIH (0 - 14 ans)	480 000 [300 000–750 000]	440 000 [280 000–700 000]	310 000 [200 000–500 000]	190 000 [120 000–290 000]	180 000 [110 000–280 000]	170 000 [110 000–270 000]	160 000 [99 000–250 000]	150 000 [94 000–240 000]
Décès liés au sida	1.4 millions [1.0 million–2.0 millions]	1.7 millions [1.2 millions–2.4 millions]	1.1 millions [830 000–1.6 millions]	830 000 [610 000–1.2 millions]	800 000 [580 000–1.1 millions]	760 000 [550 000–1.1 millions]	730 000 [530 000–1.0 million]	690 000 [500 000–970 000]
Personnes ayant accès au traitement antirétroviral	590 000 [500 000–590 000]	2.0 millions [2.0 millions–2.0 millions]	7.8 millions [6.9 millions–7.9 millions]	17.2 millions [14.7 millions–17.4 millions]	19.3 millions [16.6 millions–19.5 millions]	21.5 millions [19.5 millions–21.7 millions]	23.1 millions [21.8 millions–23.4 millions]	25.4 millions [24.5 millions–25.6 millions] 26 millions (mi-2020) ****
*Ressources disponibles pour le VIH (pays à revenu faible/intermédiaire)	4.8 milliards \$ US**	9.4 milliards \$ US**	15.0 milliards \$ US**	18.0 milliards \$ US**	18.4 milliards \$ US***	19.9 milliards \$ US***	19.0 milliards \$ US ***	18.6 milliards \$ US ***

* Dollars constants 2016

** Y comprises les données sur les pays classés comme pays à revenu faible et intermédiaire selon la classification de la Banque mondiale de 2012.

*** Y comprises les données sur les pays classés comme pays à revenu faible et intermédiaire selon la classification de la Banque mondiale de 2013.

**** À la fin juin 2020, 26 millions [25,1 millions–26,2 millions] de personnes avaient accès au traitement antirétroviral.

Tableau VI: Couverture régionale du traitement de l'année 2019 [61].

	Pourcentage de femmes enceintes qui accèdent aux médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant	Pourcentage d'adultes (15 ans et plus) vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral	Pourcentage d'enfants (âgés de 0 à 14 ans) vivant avec le VIH ayant accès au traitement antirétroviral	Pourcentage de toutes les personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral (total)
Afrique de l'Est et du Sud	95% [71–100%]	73% [63–82%]	58% [40–67%]	72% [62–81%]
Asie et Pacifique	56% [42–71%]	60% [43–75%]	65% [42–87%]	60% [43–75%]
Afrique de l'Ouest et du Centre	58% [40–78%]	61% [46–78%]	33% [22–45%]	58% [44–75%]
Amérique latine	74% [49–98%]	61% [38–81%]	46% [30–65%]	60% [38–81%]
Caraïbes	86% [67–100%]	63% [50–78%]	44% [32–56%]	63% [49–77%]
Moyen-Orient et Afrique du Nord	30% [21–44%]	38% [25–63%]	42% [30–59%]	38% [25–63%]
Europe de l'Est et Asie centrale	—*	43% [36–49%]	—*	44% [37–50%]
Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord	—*	81% [62–98%]	—*	81% [62–98%]
Global	85% [63–100%]	68% [54–80%]	53% [36–64%]	67% [54–79%]

* Aucune estimation n'a été publiée concernant les enfants et ce, en raison du faible nombre de cas.

5. Objectifs mondiaux :

Les efforts internationaux de lutte contre le VIH ont commencé au cours de la première décennie de l'épidémie avec la création du Programme mondial de lutte contre le sida de l'OMS en 1987. Au fil du temps, de nouvelles initiatives et mécanismes de financement ont contribué à accroître l'attention au VIH et à contribuer aux efforts visant à atteindre les objectifs mondiaux; ceux-ci inclus:

- L'ONUSIDA, qui a été créé en 1996 pour servir d'organe de coordination du système des Nations Unies et pour aider à galvaniser l'attention mondiale sur le VIH / sida;
- Le Fonds mondial de lutte contre le sida, la TB et le paludisme, créé en 2001 par une session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies (UNGASS) sur le VIH/sida en tant qu'institution financière internationale indépendante qui accorde des subventions aux pays pour lutter contre le VIH, TB et paludisme.
- Les contributions des gouvernements des pays touchés et de la société civile ont également été essentielles à la riposte. Ces efforts et d'autres visent à atteindre les principaux objectifs mondiaux de lutte contre le VIH/sida qui ont été fixés par:
- les objectifs de développement durable (ODD). Adoptés en 2015, les ODD visent à mettre fin à l'épidémie de sida d'ici 2030 dans le cadre de l'Objectif 3 de l'ODD, qui est «d'assurer une vie saine et de promouvoir le bien-être de tous à tout âge». [62] Les ODD sont le successeur des objectifs du Millénaire pour le développement (OMD), qui comprenaient une cible sur le VIH au titre de l'OMD 6: arrêter et commencer à inverser la propagation du VIH / sida d'ici 2015 et parvenir à l'accès universel au traitement contre le VIH / sida d'ici 2010. [63] En 2015, les cibles des OMD liées au sida ont été atteintes [64].

- Cibles «90-90-90» de l'ONUSIDA. À l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le sida 2014, l'ONUSIDA a fixé les objectifs «90-90-90» pour 2020 visant à mettre fin à l'épidémie d'ici 2030. Les objectifs comprennent: «90% des PVVIH connaissent leur statut VIH; 90% des personnes qui connaissent leur séropositivité au VIH sous traitement; et 90% des personnes sous traitement avec une CV supprimée. » [65]. Ces objectifs et cibles ont été réitérés dans la stratégie de l'ONUSIDA 2016-2021, qui s'aligne également sur les ODD. [66] En 2019, 81% des PVVIH connaissaient leur statut. ; parmi ceux qui connaissaient leur statut, 82% avaient accès au traitement; parmi ceux qui ont accès au traitement, 88% ont été supprimés viralement. [67] Cependant, les objectifs mondiaux pour 2020 ne seront pas atteints, car les gains réalisés dans certains pays et certaines régions étaient inégaux. [68] Des travaux sont en cours pour définir de nouveaux objectifs pour 2025. [69]

***Physiopathologie
de l'infection par le VIH***

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIH :

1. Les différentes phases de l'infection :

La connaissance des différentes étapes du cycle réplcatif du VIH est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de l'infection, chacune de ces étapes étant une cible potentielle des TAR.

➤ La fixation du virus à la cellule ou phase d'attachement : [70]

Après la phase de contamination, le VIH se retrouve dans la circulation sanguine puis se fixe à la cellule cible par contact entre la protéine gp120 du virus et le récepteur CD4 de la cellule (lymphocyte T4 ou macrophage par exemple). En fait, le VIH peut se fixer à d'autres types cellulaires, mais ce qui suit concerne l'infection d'un lymphocyte T4. Pour que cette fixation soit possible, la gp120 s'est préalablement déformée (ouverte) pour libérer le site de fixation. La seule présence du CD4, si elle est nécessaire, n'est pas suffisante. Des corécepteurs sont impliqués dans cette reconnaissance.

Pour les LT4, le corécepteur indispensable est une fusine : le CXR4, alors que pour les monocytes et les macrophages, il s'agit de CCR5 ou CC-CKR5.

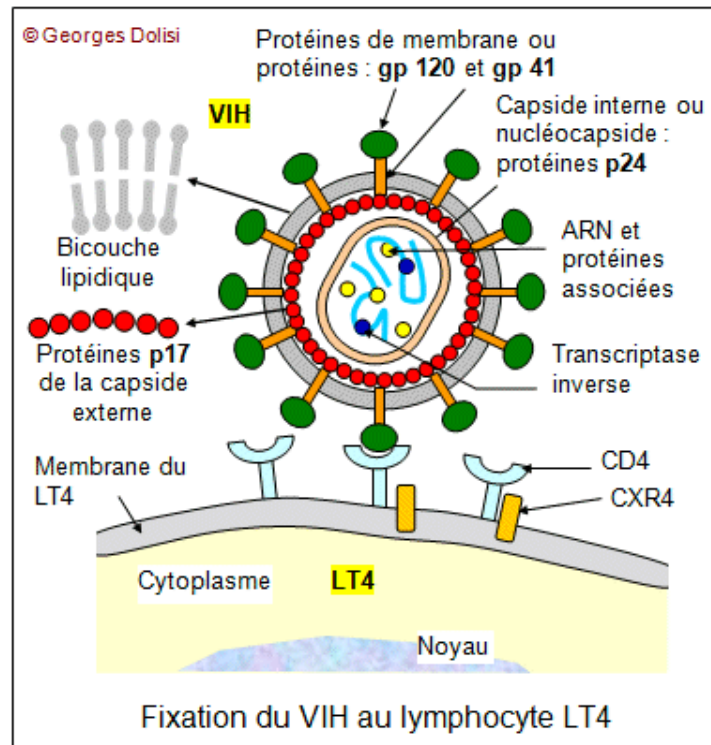


Figure 10: Fixation du VIH au lymphocyte LT4 [71].

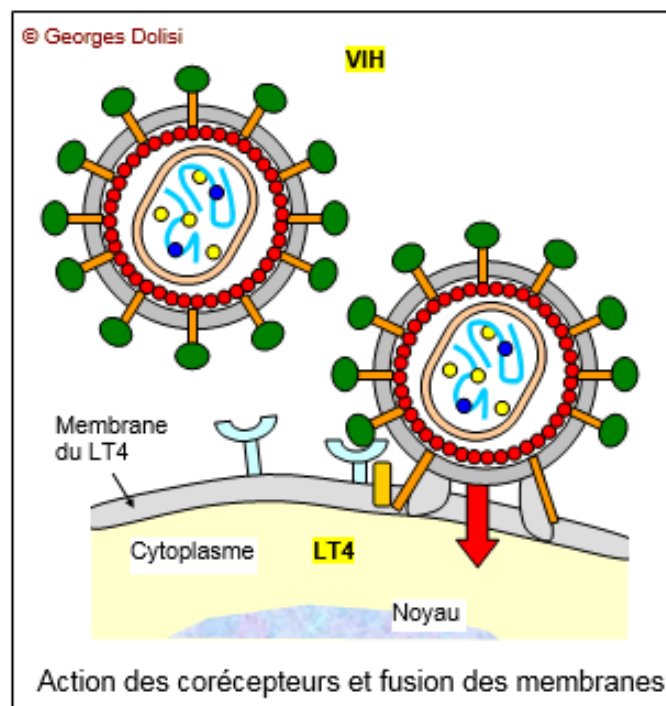


Figure 11: Action des corécepteurs et fusion des membranes [72].

- Liaison aux corécepteurs et fusion des membranes : le virus pénètre dans la cellule : [70]

La gp 120 étant fixée au récepteur CD4 de la membrane du lymphocyte, la gp41 est découverte. Avec la participation du corécepteur CXR4, elle va pénétrer dans la membrane cellulaire et rendre possible la fusion des 2 membranes : cellulaire et virale, pratiquant ainsi une communication entre l'intérieur du virus et le cytoplasme. La pénétration de la nucléocapside dans la cellule est suivie de la décapsidation du virus. Les 2 capsides se dissocient et l'ARN se retrouve dans le cytoplasme du LT4, avec les molécules de TI.

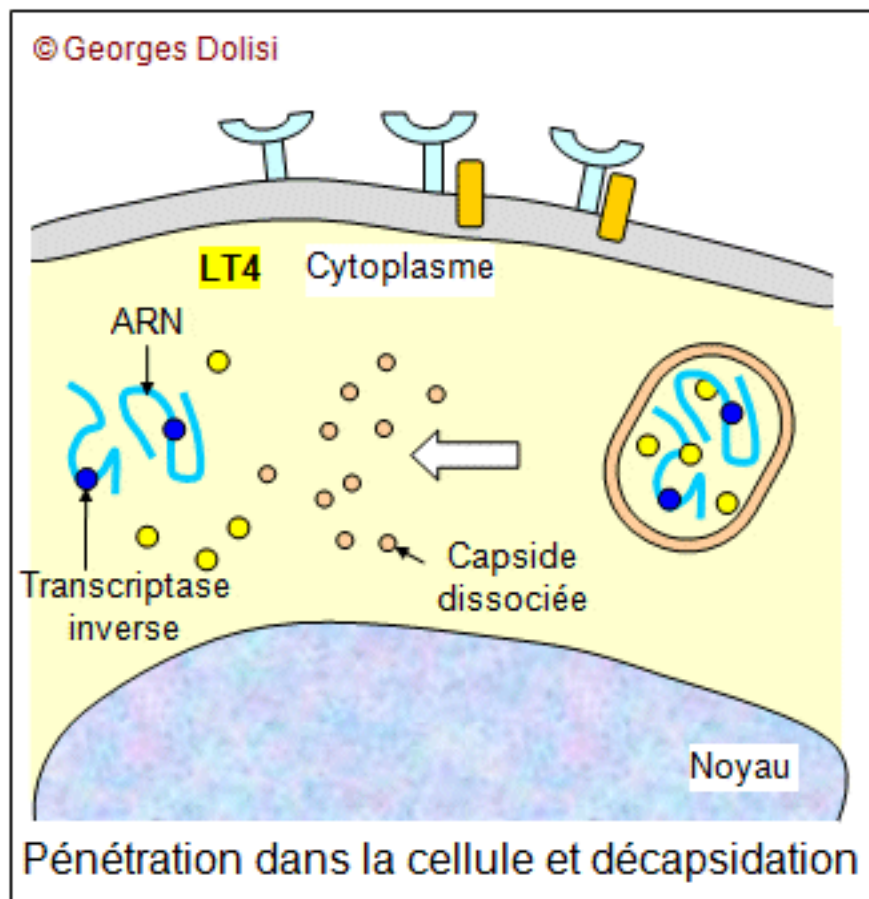


Figure 12: Pénétration dans la cellule et décapsidation [73].

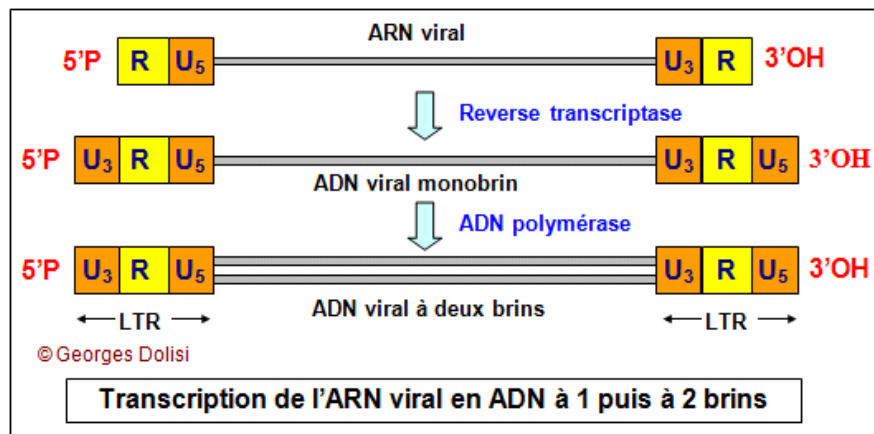


Figure 13: Transcription de l'ARN viral en ADN à 1 puis à 2 brins [74].

➤ Rétrotranscription ou transcription de l'ARN en ADN [70]:

Dans le noyau du lymphocyte qui va être parasité par le VIH, le génome est constitué d'ADN. Pour que le virus puisse utiliser son ARN, il doit d'abord le transformer en une double hélice d'ADN. C'est le rôle de la TI, enzyme qui accompagne l'ARN viral. Dans cette première étape, c'est l'ARN viral qui va servir de matrice. Un ARNt (de transfert) d'origine cellulaire est intégré dans la particule virale et va servir d'amorce. La synthèse du premier brin d'ADNc, démarre (c'est l'initiation) stimulée par la protéine Tat et se poursuit (c'est l'élongation) grâce à la TI. Cette TI effectue en fait des sauts jusqu'aux séquences répétées U5 et U3, de telle sorte que le brin d'ADNc aura la séquence U3 - R - U5 à chacune de ses extrémités (figure 13).

À noter que cette synthèse se fait à l'aide des nucléosides contenus dans la cellule. Cette première étape aboutit à la formation d'une hélice hybride

ARN - ADN.

➤ Passage à l'ADN double brin [70]:

L'ARN qui a servi de matrice pour la synthèse de l'ADNc est progressivement hydrolysé par une ARNase. La synthèse du 2^e brin d'ADN est encore le fait de la TI. À la fin de l'opération, l'ADN viral bicaténaire (double hélice ADN - ADN) est prêt à être inséré dans le noyau, puis intégré dans l'ADN de la cellule. Cet ADN double brin, appelé aussi provirus ou ADN proviral, est synthétisé à partir de l'ARN viral, va maintenant pouvoir rejoindre l'intérieur du noyau de la cellule hôte.

À ce stade, il faut citer 2 propriétés importantes de cet ADN proviral :

- Il n'exprime aucun gène viral, ce qui lui permet de ne pas être reconnu par les défenses immunitaires.
- Il peut, contrairement à certains autres virus, transférer des gènes dans le noyau de cellules qui ne sont pas en division, ce qui le rend malheureusement beaucoup plus efficace en terme d'infectiosité.

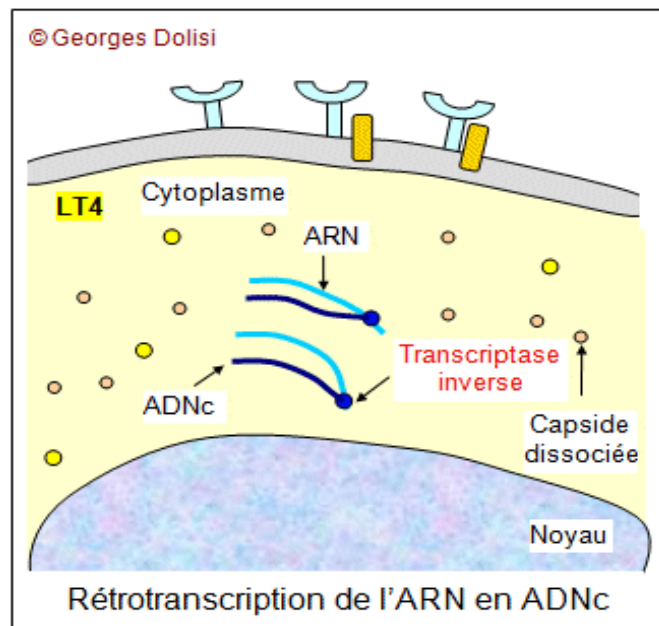


Figure 14: Rétrotranscription de l'ARN en ADNc [75].

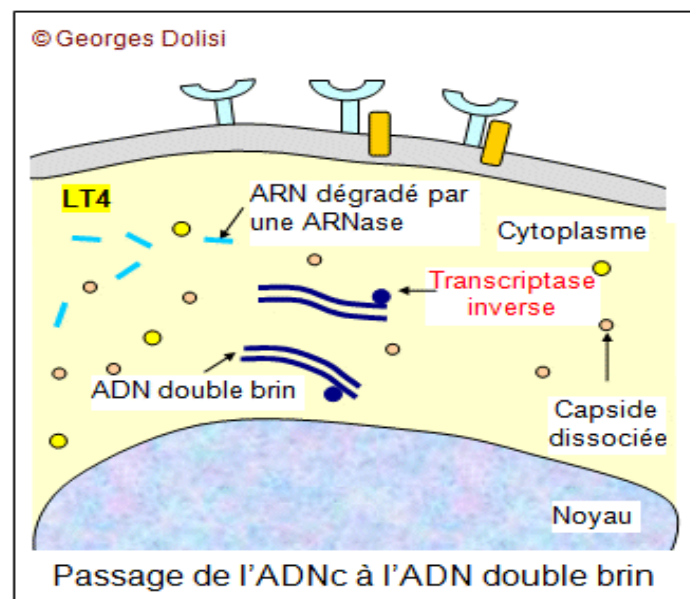


Figure 15: Passage de l'ADNc à l'ADN double brin [76].

➤ Entrée dans le noyau et intégration à l'ADN nucléaire [70] :

Pour pénétrer dans le noyau de la cellule, l'ADN viral a besoin d'une autre enzyme : l'endonucléase. Il doit ensuite s'intégrer dans le matériel génétique de la cellule pour être parfaitement opérationnel. C'est l'intégrase, autre protéine du core (signifiant cœur ou noyau, et qui est composé de génome et de protéines associées il est constitué de deux molécules identiques d'ARN accompagnées par des enzymes : La TI, une endonucléase, une intégrase, une ADN et une protéase), qui va permettre cette intégration. L'intégrase et les deux ADN viraux traversent la membrane nucléaire par un pore et rejoignent l'ADN cellulaire. Il y a ensuite une phase rapide pendant laquelle l'ADN bicaténaire viral se circularise. En même temps, l'intégrase se fixe sur les séquences terminales longues répétées (LTR) aux extrémités. L'emplacement que va occuper l'ADN viral dans l'ADN cellulaire semble aléatoire. L'intégrase ouvre l'ADN cellulaire puis assemble chaque bout de l'ARN viral à un bord de cette coupure. L'ADN viral fait maintenant intégralement partie du génome cellulaire et, si cette cellule se divise, la cellule mère transmettra ce nouveau génome à ses cellules filles, car cette modification est définitive et irréversible.

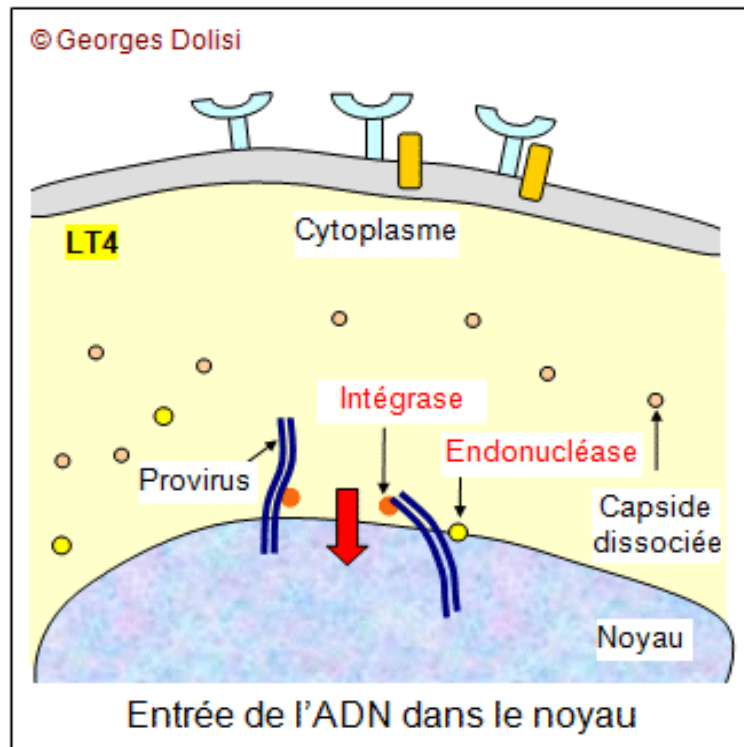


Figure 16: Entrée de l'ADN dans le noyau [77].

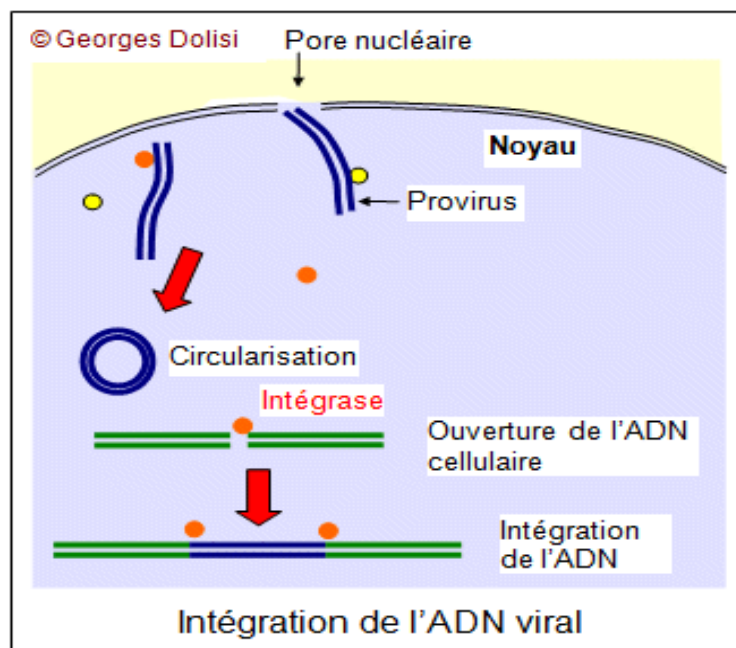


Figure 17: Intégration de l'ADN viral [78].

➤ Transcription de l'ADN viral en ARNm [78]:

L'ADN viral étant maintenant parfaitement intégré à l'ADN cellulaire, il va produire des ARNm dans le but de faire synthétiser ses protéines par la cellule. Et les événements se succèdent :

- ✓ La transcription de l'ADN en ARNm
- ✓ La sortie de l'ARNm du noyau et traduction de cette copie de gène en polypeptides au niveau des réticulums endoplasmiques rugueux (RER) RER
- ✓ La finition des protéines dans l'appareil de Golgi.

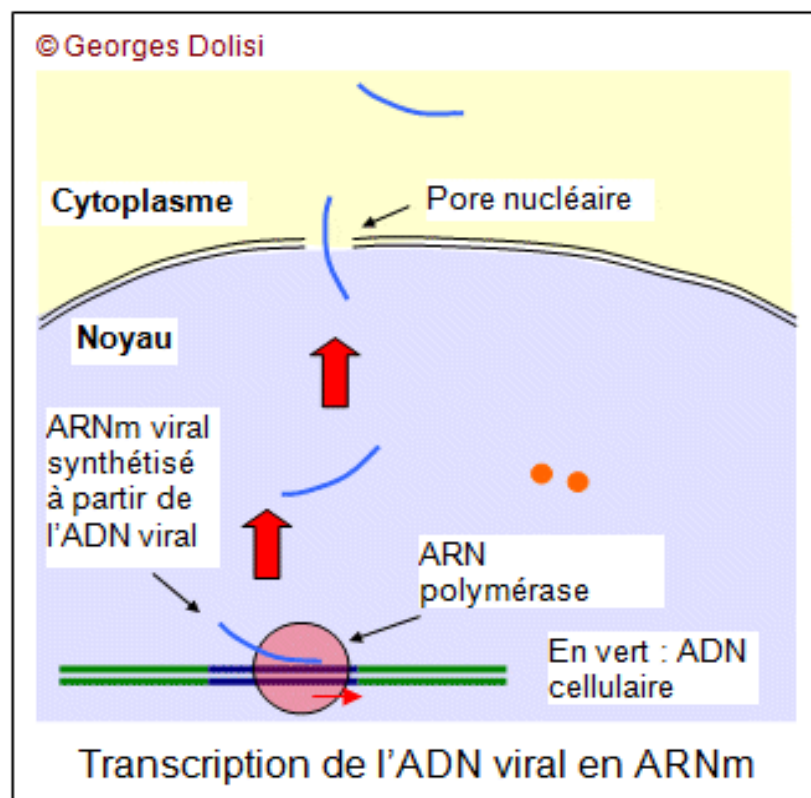


Figure 18: Transcription de l'ADN viral en ARNm [79].

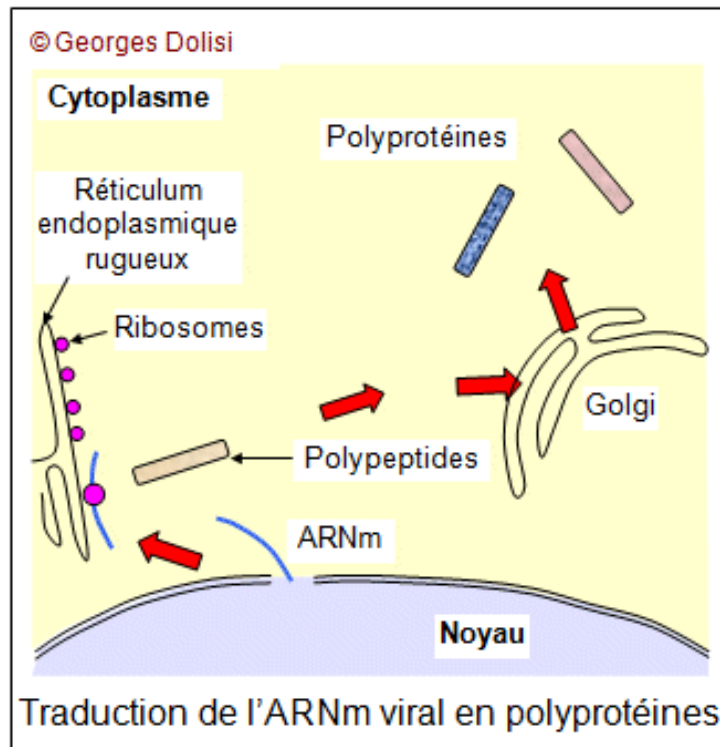


Figure 19: Traduction de l'ARNm viral en polyprotéines [80].

➤ Traduction de l'ARNm viral en protéines virales [70]:

Après transformations dans l'appareil de Golgi, les polypeptides ont été assemblés en polyprotéines (ce sont les précurseurs) : les polyprotéines gag pr p55 et pol pr p180. En se rapprochant de la membrane cellulaire, ces précurseurs subiront l'action d'une protéase et se scinderont en différentes protéines constitutives du virus, ainsi qu'en protéines du core. Quant aux protéines de l'enveloppe, gp120 et gp41, elles résultent de transformations du précurseur env pr gp160. Ces protéines se rapprochent de la membrane cellulaire, la traversent et s'y fixent.

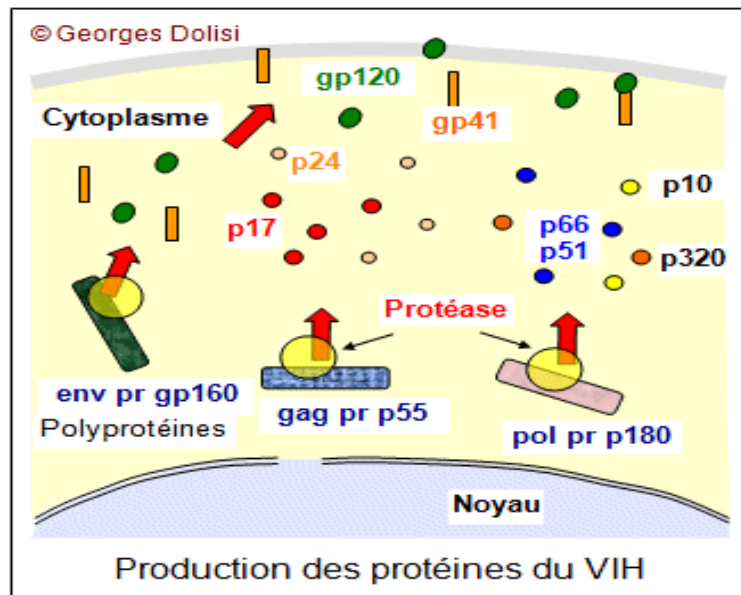


Figure 20: Production des protéines du VIH [81].

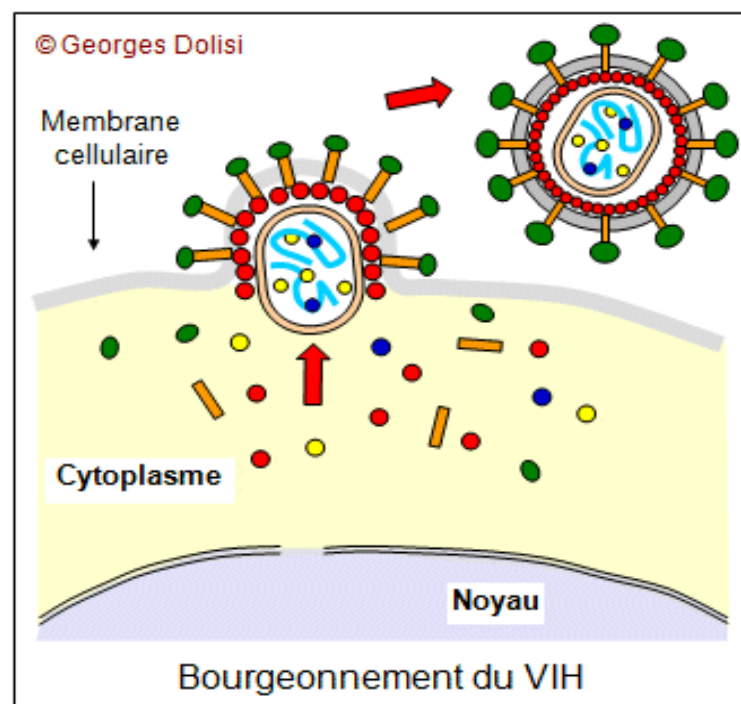


Figure 21: Bourgeonnement du VIH [82].

➤ Bourgeonnement des nouveaux virus [70]:

Pendant que les protéines de surface gp120 et gp41 traversent la membrane et s'y insèrent, les protéines constitutives s'assemblent dans le cytoplasme et reforment une capsid (c'est l'encapsidation) avec 2 molécules d'ARN et les protéines du core. Cette capsid s'approche de la membrane puis sort de la cellule par bourgeonnement en emportant avec elle une partie de la membrane cellulaire dans laquelle sont enchâssées les protéines virales de surface. Dès qu'il s'est séparé de la cellule, le nouveau VIH est apte à contaminer une autre cellule. À noter qu'une cellule infectée produit environ 10³ nouveaux virus. Selon la phase de la maladie (asymptomatique ou terminale), le nombre de virus produits en 24 heures évolue entre 10⁹ et 10¹³ (soit entre un milliard et dix mille milliards !).

Les cellules cibles de l'infection sont essentiellement :

- Les lymphocytes T CD4+, qui représentent plus de 90 % des cellules infectées,
- Les monocytes / macrophages, qui représentent 5 à 7 % des cellules infectées

Ces cellules sont à la fois des cellules réservoirs qui contiennent du virus et des cellules productrices de virus, les cellules dendritiques, qui sont importantes pour présenter l'antigène (Ag) et induire des réponses spécifiques du système immunitaire, représentent moins de 1% des cellules infectées. Elles jouent un rôle essentiellement dans le transport du virus et donc sa dissémination dans l'organisme. Après l'épisode de primo-infection, on note un pic de réplication virale.

- La réponse des lymphocytes T CD8 est assez précoce : Elle précède

l'apparition Infection massive et déplétion précoce des T CD4+ dans certains compartiments muqueux comme la muqueuse intestinale.

- Établissement des réservoirs viraux extrêmement précocement.
- Corrélation entre l'intensité de l'activation lymphocytaire T généralisée et la progression vers le sida.
- Identification du rôle de facteurs innés (ce que l'on appelle l'immunité naturelle, qui est immédiatement présente et n'a pas besoin de mémoire, de reconnaître l'Ag et de cellules spécifiques pour être efficace) dans le contrôle de l'infection. L'immunité innée intervient dans les minutes et les jours qui suivent une infection par un micro-organisme. L'immunité adaptative ou spécifique prend, elle, plus de temps pour se mettre en place parce qu'elle implique tout un mécanisme d'activation des cellules spécifiques capables de reconnaître le virus. On sait maintenant que les cellules Natural Killer jouent un rôle dans le contrôle de l'infection VIH et sont capables d'être le relais pour activer, entre autre, l'immunité spécifique des Ac. On peut donc penser que ce sont les lymphocytes, et en particulier les TCD8, qui permettent de contrôler la multiplication virale à ce stade. Meilleure connaissance des événements précoces lors de la primo-infection VIH. Les données que je présente ici concernent les premiers jours ou premières semaines après l'infection. Quand on parle de prise en charge précoce, on est en fait loin des événements précoces qui suivent la primo-infection.

Les conséquences directes de la réplication du VIH au sein de l'organisme, sont la diminution lente et progressive du nombre de lymphocytes CD4 pendant plusieurs années. Au début de l'infection, la réplication virale est faible et la production thymique de CD4 compense les pertes liées à la lyse des cellules ou aux effets des cellules cytotoxiques sur les cellules infectées. La réponse immunitaire spécifique contrôle la réplication virale de façon partielle puisqu'elle laisse un niveau résiduel différent pour chaque patient qui peut être estimé par le taux d'ARN VIH plasmatique (de quelques centaines de virus à quelques millions). Pour chaque sujet, un équilibre immuno-virologique spécifique s'établit dès la primo-infection. Au stade sida et en fin de maladie, la réplication virale est élevée et n'est plus contrôlée : les pertes en CD4 ne sont plus compensées. Il s'installe donc progressivement un déficit quantitatif en CD4 auquel s'ajoute un déficit qualitatif de nombreuses fonctions du système immunitaire conduisant au déficit immunitaire constitutif du sida.



Formes Cliniques

IV. FORMES CLINIQUES :

1. Classification :

Il existe plusieurs classifications pour différencier les différents stades de l'infection par le VIH :

- Classification CDC 1987 : La classification clinique des patients a été établie en 1987, celle-ci est obsolète.
- En 1993, apparaît une nouvelle classification CDC.
- une nouvelle classification de l'OMS est apparue en 2006.

❖ La classification CDC de 1993 :

❖ Elle classe les différents stades suivant des catégories cliniques A, B ou C à laquelle on associe des catégories biologiques correspondant au statut immunitaire du patient.

- Les catégories cliniques sont réparties en trois stades de sévérité croissante :
 - A : Asymptomatique ou primo infection
 - B : Symptomatique non sida
 - C : Sida
- Les catégories biologiques sont fondées sur la numération CD4
 - Sup à 500 CD4/mm³.
 - Entre 200 et 500 CD4/mm³.
 - Inf à 200 CD4/mm³.

Ce qui nous donne le tableau suivant :

Tableau VII: Classification CDC de l'infection à VIH de l'année 1993 [83].

Nombre de CD4	A: Asymptomatique ou primo- infection ou polyadénopathies	B : Symptomatique, sans critères A ou C	C: SIDA
>500/mm ³ : > 29%	A1	B1	C1
200 à 499/ mm ³ : 14-28%	A2	B2	C2
<200 /mm ³ : < 14%	A3	B3	C3

Il existe deux autres classifications qui peuvent être utilisées conjointement :

- La classification CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (figure 22),
- Et la classification OMS (figure 23).

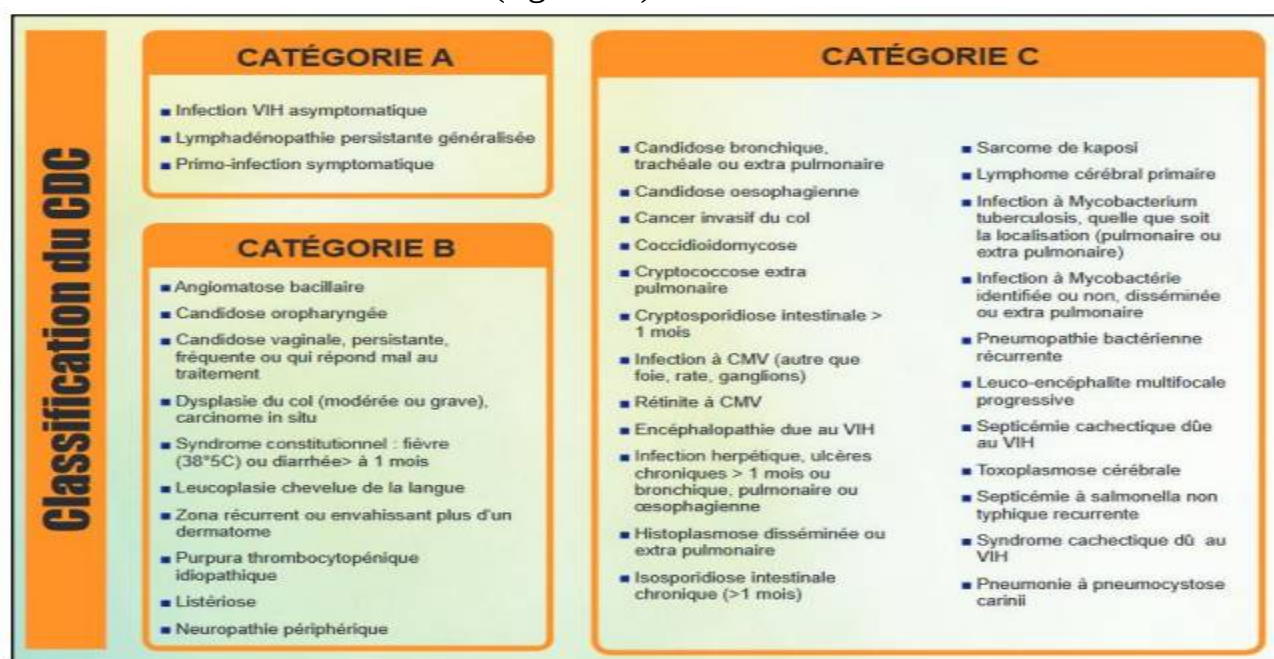


Figure 22: Classification CDC de l'infection à VIH [84].



Figure 23: Classification OMS de l'infection à VIH [84].

2. Les aspects cliniques de l'infection à VIH :

Les signes cliniques de l'infection par le VIH varient selon le stade de la maladie.

2.1. La primo infection à VIH :

❖ Les symptômes cliniques :

Ils sont présents dans au moins 75% des cas et surviennent entre la deuxième et la quatrième semaine post-exposition, mais ont été décrits dès le septième jour. La présentation clinique la plus classique est celle d'un syndrome mononucléosique. La fièvre est présente dans 90% des cas, mais les autres

symptômes les plus fréquents sont la dysphagie, les céphalées, les myalgies, l'asthénie et l'amaigrissement. [85] Si de nombreuses manifestations cliniques peuvent accompagner ce syndrome, les signes cliniques relevés le plus fréquemment sont cutanéomuqueux, ganglionnaires, digestifs et neurologiques (tableau VIII). Parmi les signes cutanéomuqueux, la pharyngite est la plus fréquente, survenant dans deux tiers des cas. Une éruption cutanée de type maculopapuleux, apparaît dans la moitié des cas, quelques jours après le début de la fièvre et persiste plusieurs jours (en moyenne dix jours).

À cette éruption cutanée s'associent fréquemment des ulcérations cutanéomuqueuses superficielles, principalement buccales et génitales. L'association syndrome pseudo-grippal, éruption cutanée et ulcérations cutanéomuqueuses est très évocatrice du diagnostic de primo-infection VIH. [86]

Des adénopathies superficielles multiples (cervicales, axillaires, inguinales) apparaissent dans plus de la moitié des cas au cours de la deuxième semaine d'évolution, au moment où le syndrome pseudo-grippal commence à disparaître. Elles régressent lentement, en plusieurs semaines, certaines pouvant persister plusieurs mois.

Les manifestations digestives (diarrhées, douleurs abdominales) sont plus rares (moins d'un tiers des cas), mais plus spécifiques, car elles ne sont pas décrites dans les autres causes de syndromes mononucléosiques. Une candidose orale peut également survenir à cette occasion.

Les manifestations neurologiques sont rapportées dans un peu plus de 10% des cas. Il peut s'agir de méningo-encéphalites, méningites lymphocytaires isolées ou d'atteintes neurologiques périphériques (mononévrite, polyradiculonévrite). La paralysie faciale périphérique est la mononévrite la plus fréquente.



Figure 24: Adénopathie cervicale antérieure chez un patient atteint de mononucléose infectieuse [87].

Tableau VIII: Symptômes et signes cliniques rencontrés pendant la primo-infection VIH [88].

Symptôme	%
Fièvre	~ 75%
Asthénie	~ 70%
Rash	~ 50%
Myalgies	~ 50%
Céphalées	~ 50%
Pharyngite	~ 40%
Adénopathies	~ 40%
Arthralgies	~ 30%
Nausées-diarrhées	~ 25%
Sueurs nocturnes	~ 25%
Ulcères buccaux et génitaux	~ 15%
Candidose buccale et/ou œsophagienne	~ 10%
Méningite	~ 10%

❖ Les manifestations biologiques :

Les principales anomalies biologiques rencontrées au cours du syndrome de primo-infection VIH sont hématologiques et hépatiques. La thrombopénie est l'événement le plus fréquent (75% des cas), suivie de la leucopénie (50% des cas). Une lymphopénie initiale est habituelle. À partir de la deuxième semaine d'évolution une hyperlymphocytose apparaît. L'augmentation des lymphocytes porte alors surtout sur les lymphocytes T CD8. Même si le nombre de CD4 remonte discrètement, la déplétion en lymphocytes T CD4 reste majeure et le rapport CD4/CD8 reste inférieur à 1. [89] Cette lymphopénie CD4 est à l'origine des IO qui peuvent survenir déjà pendant la primo-infection.

Dans près de la moitié des cas, il existe une hépatite aiguë cytolytique, en général asymptomatique, avec une élévation modérée des transaminases (deux à dix fois la norme), qui disparaît en quelques semaines.

2.2 La phase asymptomatique :

Dans les suites de la primo-infection symptomatique ou non, s'installe une phase cliniquement latente d'infection chronique au décours de laquelle l'infection au VIH se poursuit à un rythme variable en fonction des individus. Au plan clinique, l'individu peut être parfaitement asymptomatique avec un examen clinique qui peut être normal. Toutefois, chez la majorité des patients, il existe des adénopathies généralisées, notamment au niveau des régions cervicales et axillaires. La biopsie de ces adénopathies montre une hyperplasie folliculaire, non spécifique. Progressivement, en l'absence de toute thérapeutique, ces ganglions vont diminuer, cette diminution étant parallèle à la déplétion lymphocytaire.

2.3 Les formes mineures de l'infection:

Les manifestations enregistrées au décours de cette période sont le reflet d'une altération du système immunitaire, le patient devient symptomatique. Les manifestations les plus fréquentes sont :

- Des infections cutanées ou muqueuses non spécifiques :
 - Dermite séborrhéique, touchant préférentiellement la face, le cuir chevelu.
 - Candidose linguale, orale, génitale ou péri-anale.
 - Prurigo ou prurit en relation avec une peau sèche.
 - Folliculite.
 - Zona dont la fréquence peut atteindre 30 % des cas, zona volontiers multimétamérique.
 - Proliférations de verrues, condylomes, Molluscum contagiosum.
 - Une leucoplasie chevelue.
- Symptômes constitutionnels :
 - Sueurs nocturnes.
 - Fièvre modérée mais persistante.
 - Altération de l'état général (AEG) avec amaigrissement.

Ils amènent le patient à consulter, et peuvent faire découvrir une infection à VIH, ou une étiologie infectieuse : TB, IO ou autre. À ce stade, on peut également observer les atteintes hématologiques notamment de thrombopénie dont le mécanisme est double (central et périphérique) ; cette thrombopénie est sensible aux ARV. Plus rarement on peut rencontrer des neuropathies périphériques. Sur le plan gynécologique, salpingite, dysplasie du col modérée ou grave ou carcinome in situ sont également rencontrés au décours de cette phase. Ces manifestations sont classées en stade B dans la classification de la maladie définie en 1993 (figure 22).

2.4. La phase de sida :

En l'absence de TAR ou si ce traitement est inefficace, de façon brutale ou progressivement, le patient infecté par le VIH développe une pathologie caractéristique de l'immunodépression et définissant le sida maladie. Les pathologies opportunistes définissant le sida sont définies dans la catégorie C de la classification. De façon générale, les patients présentant un sida maladie ont un taux de CD4 inférieur à 200 ; c'est d'ailleurs ce taux qui définit le passage dans le stade sida aux États-Unis.

Les principales IO sont: la TB, la pneumocystose, la toxoplasmose, la cryptococcose, et la candidose. Dans son ensemble, la maladie de l'enfant n'est guère différente de celle de l'adulte. Cependant l'évolution de l'infection à VIH de l'enfant est bimodale.

➤ Les manifestations cliniques du sida peuvent être classées selon :

- L'organe touché :
 - poumons,
 - système nerveux central,
 - tube digestif,
 - peau,
 - système hématopoïétique
 - néoplasie sexuellement transmissible.
- Le type d'agent opportuniste :
 - Virus : *herpès*, *cytomégalovirus (CMV)*, *Papovavirus JC*.
 - Bactéries : *pyogène*, *BK*, *mycobactérie*.
 - Champignon : *Candida*, *cryptocoque*, *histoplasme*, *coccidie*,
 - Parasites : *Pneumocystis*, *toxoplasme*, *cryptosporidie*, *Isospora*, *microspori*.

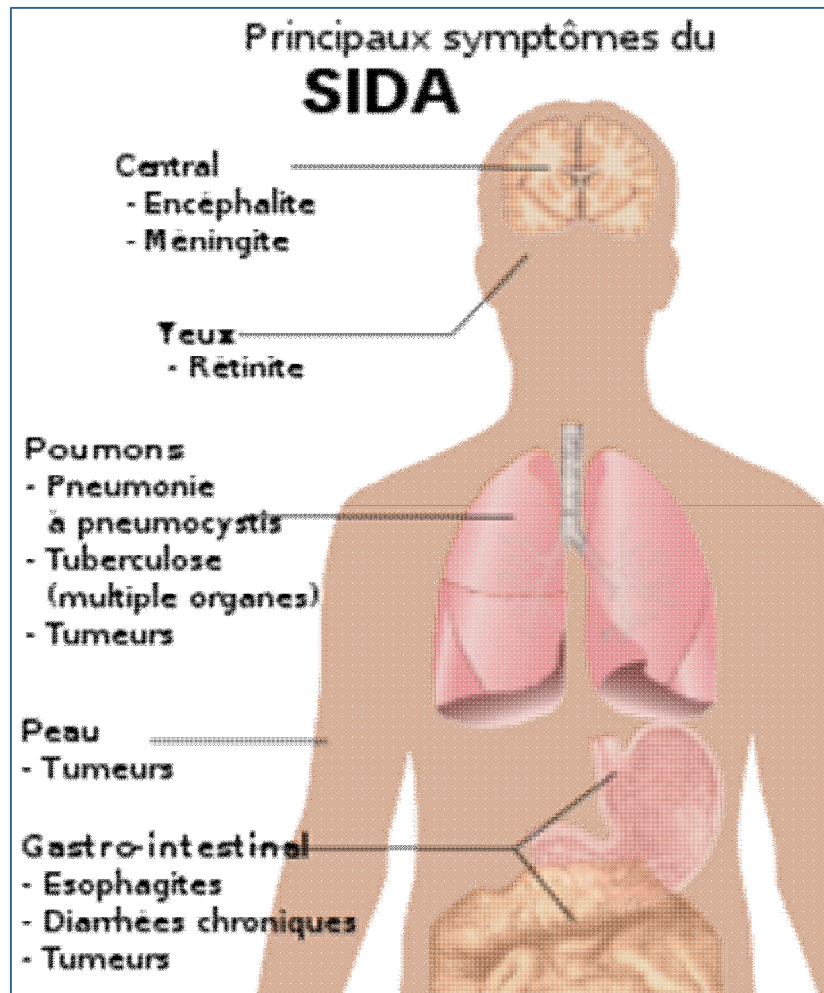


Figure 25: Les principaux symptômes du sida [90].

2.4.1. Les principales atteintes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est la 1^{re} manifestation du sida dans plus de 50 % des cas et elle peut survenir ultérieurement dans près de 40 % des cas.

La fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire est un examen indispensable qui doit être réalisé dans les meilleures conditions pour le patient et sur un temps court d'hospitalisation (au mieux 48 heures). Cela permettra notamment d'éviter que le patient n'appréhende cet examen s'il doit être represcrit à l'occasion d'un autre épisode. Parfois, une biopsie pulmonaire est nécessaire.

➤ La pneumocystose à *pneumocystis carinii* : (PCP)

La pneumocystose à *Pneumocystis Carinii* reste la manifestation inaugurale du sida la plus fréquente. Elle concerne pour l'essentiel des personnes non dépistées, non suivies ou non traitées.

Les symptômes sont : Une toux sèche associée à une fièvre ce sont habituellement les premiers symptômes, et ils apparaissent en général progressivement. Dans un second temps, les signes de la pneumonie surviennent et signalent l'aggravation de l'infection : dyspnée et asthénie.

En l'absence de traitement, l'évolution peut être rapide et il y a un risque de décès.

➤ Mycobactéries :

- *M-tuberculosis* :

La TB est la maladie infectieuse la plus meurtrière pour les PVVIH, et on estime qu'elle est responsable de 13% des décès dus au sida à travers le monde.

Le VIH et la TB sont si étroitement liés que l'on s'y réfère souvent comme à des co-épidémies, ou doubles épidémies qui s'entraînent et se renforcent mutuellement. Le VIH active la TB latente chez l'individu, qui devient ensuite infectieux et capable de contaminer d'autres personnes.

L'infection par le VIH a induit une forte recrudescence de l'incidence de la TB particulièrement chez des sujets venant de pays d'endémie (Afrique, Asie), ou vivant dans des conditions sociaux-économiques défavorables.

Les signes cliniques de la TB chez un patient infecté par le VIH sont souvent atypiques, extrapulmonaires dans près de 20% des cas, de préférence ganglionnaires dans un tiers des cas. La multiplicité des formes cliniques et la

fréquence des atteintes extrapulmonaires doit justifier la réalisation de prélèvements biopsiques à visée anatomo -pathologique et bactériologique de façon à identifier *le bacille de Koch*.

Dans certaines situations difficiles avec AEG, sueurs et syndrome fébrile, l'hypothèse d'une TB doit être évoquée et peut justifier un traitement d'épreuve en l'absence d'étiologie retrouvée.

- M-atypiques, et en particulier *Mycobacterium avium complex* (MAC) :

Sont des témoins du déficit immunitaire. Elles seraient plus fréquentes quand les T4 sont inférieurs à 200 et surtout à 50/mm³ (5 %). Souvent les symptômes sont discrets : fièvre intermittente, sueurs nocturnes, anorexie, asthénie puis amaigrissement. Contrairement aux personnes non infectées par le VIH, les formes disséminées (foie, rate, moelle) sont fréquentes. Son diagnostic repose sur les hémocultures (quand le diagnostic est suspecté, la mise en route du traitement est débutée avant d'avoir reçu le résultat de ces hémocultures, car ces résultats ne sont souvent disponibles qu'après un délai d'un mois, en raison de la croissance lente des mycobactéries).

➤ Le CMV :

Il est souvent associé au Pneumocystis et peut provoquer des pneumopathies interstitielles.

➤ Les pneumonies bactériennes :

Elles sont 5 fois plus fréquentes que chez les sujets sains : les germes en cause sont, le plus souvent, *le pneumocoque* ou *l'hémophilus*. Elles surviennent souvent en association avec une atteinte ORL (les sinusites seraient plus fréquentes quand les T4 < 50/mm³).

➤ Les causes parasitaires ou fongiques :

Elles sont souvent découvertes fortuitement lors d'une fibroscopie. Il peut s'agir de toxoplasmose, de cryptococcose, de candidose, de cryptosporidiose, d'aspergillose (on le trouve notamment dans le cannabis), de coccidiomycoses (survenant surtout quand les CD4 sont inférieurs à 100/mm³, avec des localisations extra-pulmonaires dans 15 % des cas - notamment méningées - responsables d'un pourcentage élevé de mortalité), d'histoplasmoses, de leishmanioses.

➤ Le sarcome de Kaposi :

La maladie de Kaposi est une tumeur vasculaire liée à l'infection par le HHV8, qui existe sous forme endémique en Afrique, se développe particulièrement chez les individus immunodéprimés. L'épidémie de sida a donc provoqué une explosion du nombre de cas de sarcomes de Kaposi.

Il s'agit de formes nodulaires et surtout avec des épanchements pleuraux ; parfois, il s'agit de formes sévères avec détresse respiratoire. Cette atteinte pulmonaire est devenue plus fréquente ces dernières années. Souvent le diagnostic de certitude ne peut être apporté que sur une biopsie faite au cours d'une fibroscopie bronchique. Il convient donc d'éliminer d'abord les autres causes d'infections broncho-pulmonaire, comme la pneumocystose, Le CMV. Parfois, on obtient au scanner des images évocatrices.

Des études [91,92] montrent que les poppers (nitrite d'amyle) pourraient être à l'origine de sarcomes de Kaposi. Cette idée a servi à appuyer les thèses de scientifiques [93] contestant l'origine virale exclusive du sida ; cependant ce lien est très ténu [94] et il est insuffisant pour démontrer un véritable lien causal.

➤ La pneumonie interstitielle lymphoïde chronique :

Rare, elle fait suspecter le sida chez un enfant de moins de 13 ans et séropositif pour le VIH. Cliniquement il y a une dyspnée d'effort pouvant évoluer vers une détresse respiratoire. Sur la radiographie pulmonaire on décèle un syndrome interstitiel. Il n'y a pas de traitement spécifique, les symptômes sont soulagés par un traitement par corticoïdes [95].

➤ Les sinusites :

De nombreuses études ont souligné, ces dernières années, la fréquence accrue des infections naso-sinusiennes chez les patients infectés par le VIH. Deux études prospectives ont ainsi rapporté des taux de sinusites qui oscillent entre 30 et 68 %. Cette fréquence s'expliquerait par la fréquence accrue des phénomènes allergiques chez les personnes séropositives le plus souvent, il s'agit de germes banals ; dans les formes chroniques, le *Pseudomonas aeruginosa* est en cause.

2.4.2 Manifestations cutané-muqueuses :

➤ Les manifestations cutanées mineures sont fréquentes :

- La dermite séborrhéique :

La dermite séborrhéique (figure 26) est caractérisée par des plaques érythémateuses non infiltrées surmontées de squames grasses et jaunâtres.

La topographie est très évocatrice, avec des lésions atteignant les zones séborrhéiques, plus particulièrement le cuir chevelu avec un état desquamatif diffus, les sillons nasogéniens, les ailes du nez, les sourcils, les paupières, la région rétro-auriculaire et le conduit auditif externe.

Elle apparaît précocement, dans 10 % des cas dès le stade asymptomatique, pour devenir plus fréquente au fur et à mesure de l'aggravation de l'immunodépression.



Figure 26: Dermite séborrhéique chez un patient infecté par le VIH [96].

- Candidoses génitales, péri-anales, onyxis (fréquent) :

L'onychomycose, infection fongique des ongles, est due le plus souvent à des dermatophytes et représente près de 50% des onychodystrophies.

Elle n'est pas spécifique du patient infecté par le VIH (prévalence de 3 à 10% dans la population générale) mais, en cas d'immunodépression, elle sera plus fréquente, plus floride, plus destructrice et plus difficile à traiter. La demande d'un test VIH doit être facile dans les situations d'onychomycoses d'allure extensive et difficile à contrôler.



Figure 27: Onyxis [97].

- Candidoses buccales :

Les lésions du muguet buccal peuvent constituer les signes précurseurs d'une infection par le VIH. Elle est provoquée le plus souvent par le champignon *Candida albicans*, Le principal symptôme est la présence de lésions blanches crémeuses dans la bouche, généralement sur la langue ou l'intérieur des joues. L'infection peut se propager sur le palais et les gencives, où elle peut causer des symptômes tels que des rougeurs et des irritations.

Dans certains cas, des lésions peuvent apparaître au palais ou sur le fond de la gorge. Si la candidose n'est pas traitée, elle peut évoluer en candidose de l'œsophage.



Figure 28: Candidose buccale [98].

Candidose oesophagienne
 Enduit blanchâtre recouvrant la muqueuse
 SIDA++



Figure 29: candidose œsophagienne [99].

Elle peut être fortement suspectée devant le constat d'une candidose buccale accompagnée d'une dysphagie. Elle peut également être mise en évidence par la fibroscopie digestive haute montrant l'aspect typique d'une muqueuse œsophagienne tapissée d'un enduit blanchâtre (figure 29). Dans les deux cas, le réflexe doit être de réaliser le test VIH afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'infection à VIH.

- Herpès buccal, génital ou péri anal :

Le HHV8 appelé aussi KSHV (Kaposi's sarcoma associated herpes virus) est fortement incriminé dans la genèse de la maladie de Kaposi associée au sida (MK-sida). Sa transmission semble être essentiellement sexuelle notamment oro-fécale.



Figure 30: Herpès buccal [100].



Figure 31: Herpès péri anal [101].

Le sujet peut ressentir une brûlure, une cuisson, une irritation et voir des petites ulcérations sur sa peau.



Figure 32: Herpès génital [102].

L'éruption herpétique est :

- Douleur (sensation de brûlure intense),
- Souvent prurigineuse, ces signes fonctionnels étant particulièrement stimulés au contact avec les lésions.

•Le *molluscum contagiosum* :

C'est un virus de la famille des *Poxviridae* Il s'agit d'une éruption de petits boutons de couleur blanc nacré ou de la même couleur que la peau, remplis d'un liquide huileux. Localisée au visage. Ils peuvent parfois s'accompagner d'une sensation de démangeaison, d'une rougeur. Son évolution se fait par poussées. Ce serait un signe de mauvais pronostic.



Figure 33: Le molluscum contagiosum [103].

- Les aphtes :

Ils peuvent occasionner des ulcérations localisées au niveau de la cavité buccale, de l'œsophage mais aussi au niveau génital.



Figure 34: les aphtes [104].

- Le prurit et le prurigo :

Il est fréquent chez les personnes séropositives. Il se caractérise par des lésions rouges prurigineuses, surmontées d'une vésicule, souvent localisées au niveau des jambes, est fréquent et fait rechercher une folliculite ou une helminthiase intestinale dont le traitement améliore les lésions.

- Ichtyose, hyperkératose :

L'ichtyose confère à la peau un caractère squameux, et rugueux du fait d'une hyperkératose acquise. Les squames sont habituellement plus prononcées sur le dos et la face d'extension des membres.



Figure 35: Ichtyose [105].

- Les dermatophytoses :

Elles sont souvent associées aux mycoses. Le diagnostic se fait à l'examen direct. Il s'agit de : Dermatophytie étendue de la peau glabre, onyxis, kératodermie palmoplantaire, Teigne tondante chez l'adulte et de Folliculite



Figure 36: les dermatophytoses [106].

- Le terrain allergique :

Il est plus fréquent chez le sujet infecté par le VIH que chez le sujet sain. Il est favorisé par la carence en vitamine E.

- Les infections à HPV :

Elles peuvent être localisées au niveau du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du périnée, du canal anal, du pénis et de l'urètre. La co-infection par les virus VIH et HPV est à l'origine d'un nombre croissant de cancers chez les personnes séropositives pour le virus VIH. Tels que des cancers du col utérin, vagin et de la vulve chez la femme, des cancers du pénis chez l'homme, et deux formes de cancers en forte augmentation : les cancers de l'anus et ceux de la sphère ORL, notamment les tumeurs de la gorge.

La recrudescence des cancers de l'anus associés au HPV chez les personnes séropositives a amené des chercheurs de l'Institut national du cancer américain à réaliser une étude qui était publiée dans le JNCI (Journal of the National Cancer Institute). Ce qui ressort de cette étude c'est la confirmation que la co-infection VIH-HPV augmente d'un tiers le risque de faire un cancer de la gorge. Mais c'est surtout le risque de cancer de l'anus chez l'homme qui est majoré, multiplié par deux dans sa forme invasive. Cette étude implique qu'il faut que les médecins qui suivent des personnes séropositives pensent systématiquement à vérifier l'état de la sphère ORL dans les deux sexes et du canal anal plus particulièrement chez les HSH.

La question de la vaccination anti-HPV peut se poser chez des personnes jeunes séropositives pour le VIH et n'ayant pas débuté leur vie sexuelle. Enfin il faut se rappeler que les cancers ORL liés au HPV répondent mieux aux traitements par chimio et radiothérapie que ceux liés au tabac et à la consommation excessive d'alcool.



Figure 37: HPV [107].

- Les cancers ano-génitaux :

Notamment les lésions cancéreuses intra-épithéliales du col de l'utérus, associés à des HPV étant plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH, le diagnostic de ces infections est très important. Son diagnostic est confirmé par les frottis, la colposcopie ou l'anuscopie avec biopsies. Préventivement, il importe que les femmes séropositives fassent régulièrement des frottis cervico-vaginaux de dépistage, au même titre que cela est conseillé pour toutes les femmes, mais avec une plus grande fréquence (tous les six mois).

➤ Les manifestations cutanées majeures sont fréquentes :

- La leucoplasie chevelue :

Serait spécifique du VIH. Il s'agit de lésions kératosiques, asymptomatiques en forme de stries blanchâtres disposées verticalement sur les bords de langue qui ne se détachent pas au grattage. Cette lésion est presque pathognomonique du VIH. La cause en serait l'EBV ou l'HPV.



Figure 38: La leucoplasie chevelue [108].

- Le zona :

Il survient chez 20 à 30 % des patients séropositifs, souvent picotements ou douleurs suivis d'une éruption de vésicules au niveau du torse, parfois très prurigineuses ou douloureuses. En cas de localisation au niveau des yeux, une consultation en ophtalmologie devra être prise en urgence. Parfois, les douleurs peuvent persister au-delà de la cicatrisation des vésicules.

Les vésicules du zona peuvent être contaminantes pour les personnes, séropositives ou non, qui n'auraient jamais fait antérieurement de varicelle

(5 % de la population) : ces deux infections sont déclenchées par le même virus.



Figure 39: Le zona [109].

- La gingivite récidivante :

Avec ulcérations buccales et aphtoïdes d'origine virale ou bactérienne, elle serait de mauvais pronostic. Les atteintes infectieuses d'origine bactérienne vont de la simple gingivite érythémateuse linéaire à la parodontite ulcéro-nécrotique en passant par la gingivite ulcéro-nécrotique.



Figure 40: La gingivite [110].

- Le sarcome de Kaposi :

Plusieurs facteurs joueraient un rôle dans l'apparition du sarcome de Kaposi : Le HHV8, la protéine tat du VIH, des cytokines ou facteurs de croissance participant à la prolifération et à la différenciation cellulaire comme le TNF alpha, l'interleukine 1, l'interleukine 6, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le TGF bêta (Transforming Growth Factor), le bêta-FGF (Fibroblast Growth Factor Basic), l'oncostatin M. Souvent, il s'agit d'une forme localisée, peu extensive à son début, dans 30 % des cas : papule ou nodule infiltré rouge, violacé ou marron, évoluant vers des lésions en plaque parfois douloureuses.

Souvent localisée aux extrémités, notamment plante des pieds, au début, puis toutes les parties du corps. Les atteintes muqueuses, notamment du palais dans plus de 50 % des cas, peuvent être inaugurales. Souvent le diagnostic est évident : la biopsie cutanée permet d'apporter le diagnostic histologique de certitude.

Il existe des formes avec localisations viscérales multiples dans plus de 50 % des cas, souvent associées à d'autres affections opportunistes : notamment pulmonaires ou digestives ; dans les formes très évoluées on peut noter un lymphœdème de la face ou des membres inférieurs. Seules les formes pulmonaires, ou les exceptionnelles formes digestives hémorragiques, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Des complications dues à certains traitements peuvent mettre aussi en jeu le pronostic vital. Le pronostic est aussi parfois modifié en raison des troubles de l'alimentation, secondaires à des atteintes buccales parfois importantes.

L'aspect histologique est très spécifique : la biopsie montre une prolifération angiomateuse et fibroblastique (cellules fusiformes "spindle cells") entrecoupée de fentes vasculaires et de dépôts d'hemosidérine.



Figure 41: Lésions cutanées d'un sarcome de Kaposi [111].

2.4.3 Les principales manifestations digestives :

➤ Les œsophagites :

Elles peuvent être dues à des champignons, (candidose buccale puis œsophagienne), à des virus (*herpès simplex-1* ou *CMV*) ou plus rarement des mycobactéries.

Les symptômes incluent des brûlures rétrosternales typiques et généralement déclenchées par la position allongée (décubitus dorsal) ou penchée en avant.

Elles s'accompagnent parfois d'une sensation de blocage dans la poitrine, de dysphagie (signe d'une complication), de signes d'anémie et d'une AEG, notamment chez l'enfant qui refuse l'alimentation.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une fibroscopie œsophagienne est indispensable pour affirmer le diagnostic.

➤ **Les diarrhées :**

La diarrhée persistante à un stade précoce, la diarrhée persistante ou chronique est fréquente et responsable de dénutrition et d'amaigrissement, voire de déshydratation. Elle peut être due à une cause bactérienne (*salmonelle*, *shigelle*), ou à une cause parasitaire (amibe, cryptosporidie, microsporidie, *isospora*). L'infection à VIH fait partie des étiologies de la diarrhée persistante ou chronique.

➤ **La dysphagie :**

D'apparition progressive est le plus souvent en rapport avec une candidose œsophagienne.

Dans ce cas, un traitement de 2 à 3 jours de flucanazole entraîne une résolution des symptômes.

Une atteinte par du CMV est moins fréquente : ulcérations vues à l'endoscopie, histologie caractéristique.

Plus rarement des ulcérations aphtoïdes non spécifiques sont rencontrées.

➤ **Douleurs abdominales :**

Des douleurs abdominales sont fréquentes, liées aux troubles digestifs (diarrhée).

2.4.4 Les principales manifestations neurologiques :

Les protéines du VIH présentent un tropisme particulier pour certaines cellules du système nerveux. La principale cellule infectée est le macrophage. L'infection des neurones n'a pas pu être démontrée. La mort des neurones serait secondaire à plusieurs mécanismes, par l'intermédiaire des protéines gp120, tat et nef du VIH. La neurotoxicité de la gp120 se ferait directement, ou en amplifiant des mécanismes neurotoxiques : glutamate par l'intermédiaire des

récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), modification des concentrations intra-neuronales du calcium. D'autres facteurs, sécrétés par les macrophages infectés ou activés, interviendraient : Tumor Necrosis Factor (TNF), monoxyde d'azote, acide arachidonique, etc.

Devant tout symptôme neurologique ou neuropsychiatrique, un scanner encéphalique doit être prescrit et réalisé dans les 48 heures, une IRM peut être demandée. La ponction lombaire est parfois utile au diagnostic. L'électroencéphalographie (EEG), examen peu coûteux, permettrait de dépister des atteintes infra cliniques plusieurs mois — voire plusieurs années — avant la mise en évidence des Ac de la sérologie (scanner normal) : soit anomalies ponctuelles de la toxoplasmose, soit signes de souffrance cérébrale diffuse des encéphalites. Plus d'1/3 des patients au stade sida présentent une affection opportuniste du système nerveux. Se rappeler qu'une fièvre avec des céphalées peut être soit un début de grippe, soit un début de toxoplasmose cérébrale. La toxoplasmose est la cause la plus fréquente des atteintes neurologiques, réalisant un aspect d'abcès cérébral le plus souvent multiple.

➤ **Les atteintes cérébrales focales :**

Elles peuvent se manifester par des céphalées, une atteinte motrice ou sensitive, des convulsions, une cécité, des troubles de la personnalité, une confusion, une désorientation - voire un coma.

Au scanner, on trouve une lésion en cocarde faite d'une lésion cerclée d'une couronne hyperdense prenant le contraste, entourée d'une hypodensité périphérique souvent importante et traduisant l'œdème. Cet aspect peut aussi se retrouver avec le cryptocoque, et le plus souvent avec le candida ou un lymphome nécrosé.

La présence d'Ac antitoxoplasmique dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) serait évocatrice.

La biopsie cérébrale est parfois proposée, mais dans le doute, un traitement doit être entrepris sans tarder.

Le traitement d'entretien à vie est nécessaire, car les rechutes sont constantes dès l'arrêt du traitement.

Le lymphome cérébral peut donner des symptômes proches des encéphalites : des pertes de mémoire, des troubles confusionnels, des changements de la personnalité, une paralysie partielle ; ainsi que céphalées, convulsions. Son diagnostic repose parfois sur le scanner et/ou l'IRM qui montrent la lésion sous forme d'une zone cérébrale prenant le contraste entourée d'un halo hypodense souvent modéré traduisant l'œdème. Le diagnostic différentiel avec la toxoplasmose est parfois difficile. La ponction lombaire et/ou la biopsie cérébrale sont parfois nécessaires pour affirmer avec certitude le diagnostic.

➤ **Les encéphalites à VIH :**

L'encéphalite ou la démence liée au VIH est actuellement l'affection neurologique la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH [112, 113, 114, 115, 116]. Son incidence relative par rapport aux autres complications a augmenté après l'arrivée des TAR. Son incidence absolue a, en revanche, été divisée par dix, comme pour les affections opportunistes [113].

The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) a trouvé une prévalence de 0,4%, alors que d'autres études rétrospectives ont rapporté une prévalence de 7,5 % à 27 %. Dans une étude menée en Inde, la démence liée au VIH était de la cause la plus fréquente d'atteinte du SNC (33.65 %), suivie par les IO 21.63 % [116].

Les mécanismes physiopathologiques responsables font l'objet de plusieurs hypothèses notamment l'action de l'inflammation, le rôle de macrophage infecté ou l'infection directe des cellules nerveuses [117]. L'encéphalite à VIH peut être observée en cas d'échec immunovirologique des ARV chez un patient immunodéprimé (CD4 inférieurs à 200/mm³) ou chez un patient dont l'infection systémique est bien contrôlée mais dont l'infection virale du SNC est manifestement à l'abri des ARV [113]. L'expression clinique peut aller d'un simple ralentissement psychomoteur associé à des troubles mnésiques et de l'équilibre à un tableau plus évolué d'atteinte cognitive sous-cortico-frontale avec apragmatisme voire à un tableau ultime de mutisme akinétique [113,114]. La présentation peut aussi être aiguë sous la forme de crises épileptiques ou d'un tableau psychiatrique de type maniaque ou délirant [113,114]. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie [113]. En 2007, le HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) a proposé de réviser les critères de 1991, de regrouper les troubles cognitifs associés au VIH en un terme général de HIV- Associated Neurocognitive Disorders (HAND) et de définir trois classes diagnostiques de sévérité croissante; le trouble cognitif asymptomatique, en second lieu le trouble cognitif léger et en dernier lieu la démence associée au VIH[118].

L'IRM cérébrale; examen clé; met en évidence des anomalies souvent diffuses et mal limitées de la substance blanche (SB) sus-tentorielle périventriculaire [113, 114,115]. L'étude du LCR est souvent normale; ou montre des anomalies modérées aspécifiques (discrète élévations de la protéinorachie, présence de quelques lymphocytes normaux) [115]. La prise en charge repose sur le TAR en privilégiant les molécules qui traversent la barrière hémato-encéphalique tiennent compte du profil de résistance et sont simples à prendre pour améliorer l'adhérence au traitement [119].

➤ **Les méningites :**

Le *Cryptococcus neoformans* est le plus souvent en cause. Le syndrome méningé est souvent discret, avec souvent des céphalées intenses, caractéristiques quand elles sont frontaux-orbitaires et associées à des nausées et à des troubles de la vision. Parfois les signes sont limités, au début, à une fièvre, un amaigrissement et à une AEG. Parfois, les signes sont associés ou précédés par des lésions cutanées papulo-érythémateuses pouvant devenir nodulaires, avec bordure érythémateuse ou croûteuse. Des localisations pulmonaires sont possibles et, dans les formes avancées, avec des disséminations à de nombreux organes. Au LCR, on note parfois une hyperleucocytose modérée, avec hyperprotéinorachie et hypoglycorachie; mais souvent, la ponction lombaire est normale. Le diagnostic se fait à l'examen direct du LCR, et surtout aux cultures, et par la recherche dans le sang et le LCR de l'ag du cryptococcoque. Les autres causes sont très rares : mycobactéries atypiques, TB et listéria.

➤ **La myélite :**

La myélite se traduit par des paresthésies, puis des parésies (diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs) associée à des signes sensitifs.

Il y a souvent une spasticité ou une ataxie et, à un stade plus avancé, une incontinence urinaire. Parfois, une encéphalite subaiguë est associée.

➤ **Les neuropathies périphériques :**

L'infection par le VIH peut se traduire par une polynévrite sensitivomotrice bilatérale et symétrique : d'abord troubles sensitifs à type de paresthésies douloureuses, puis apparition de troubles moteurs avec amyotrophie. Le CMV peut toucher les nerfs périphériques, notamment les racines nerveuses, l'affection se traduisant par de fortes douleurs aux jambes, entraînant une

faiblesse et un engourdissement s'étendant aux bras et au reste du corps, avec atteinte des fonctions rénales et intestinales. L'examen du LCR est utile au diagnostic.

Certaines neuropathies périphériques sont secondaires à certains médicaments : surtout (didésoxycytidine) ddC, mais aussi D4T, (La didanosine) DDI.

2.4.5 Manifestations ophtalmologiques :

Une diminution rapide de l'acuité visuelle unilatérale va motiver un examen ophtalmologique complet. Au fond d'œil, on peut trouver des plages d'aspect blanchâtre, des zones de nécrose rétinienne, des hémorragies rétiniennes en foyer siégeant surtout le long des arcades vasculaires (figure 42). Cet aspect de rétinite doit motiver la réalisation du test VIH dont la positivité plaidera en faveur d'une rétinite à CMV nécessitant un traitement en urgence pour éviter l'évolution vers la cécité.



Figure 42: Rétinite à CMV chez un patient infecté par le VIH [120].

2.4.6 La syphilis :

La co-infection à la syphilis et au VIH s'avère problématique à cause de la vulnérabilité qu'elle entraîne à la transmission des deux infections, et pour la progression de la syphilis. Les personnes atteintes du VIH/sida ont une plus grande vulnérabilité à contracter et à transmettre la syphilis. La susceptibilité aux infections telles que la syphilis s'aggrave lorsque le système immunitaire est affaibli par le VIH. Si vous êtes séropositif et vous avez contracté la syphilis, votre corps pourrait avoir du mal à limiter la propagation des bactéries syphilitiques dans votre corps : vous serez ainsi plus contagieux, et plus susceptible à développer la syphilis secondaire ou tertiaire. De plus, le VIH est présent à un niveau très concentré dans le chancre syphilitique, se transmettant alors beaucoup plus facilement lors du contact sexuel. Les lésions syphilitiques, comme celles des autres IST, font des plaies sur la peau et sur les muqueuses, qui sont les principales barrières contre l'infection. Les plaies génitales ont une forte tendance à saigner, ce qui facilite la transmission du VIH lors du contact génital durant l'activité sexuelle. L'infection à la syphilis est aussi connue pour augmenter la CV du VIH. En dernier lieu, l'impact du VIH sur la réactivité du corps à l'infection syphilitique sera à noter. Les symptômes de la syphilis sont beaucoup plus sévères pour une personne séropositive. Une personne atteinte du VIH/sida a une plus forte tendance à développer la neurosyphilis, et une plus grande vulnérabilité à progresser jusqu'au stade tertiaire de la maladie.

Des cas de syphilis tertiaire, voire quaternaire, ont été décrits. Ces formes sont rares, mais l'atteinte neurologique est gravissime. Le diagnostic repose avant tout sur la sérologie : TPHA, VDRL, FTAabs, FTA abs, IgM, TPI-Nelson qualitatif et quantitatif.

Nous rappellerons les bases de l'interprétation de la sérologie. En cas de syphilis primaire ou secondaire : toutes les réactions sont positives avec un TPI moyennement positif et des IgM fortement positives. Le traitement prescrit sera éventuellement renouvelé une fois ; néanmoins, on n'est pas sûr d'obtenir un négativisme total, et ces Ac ne sont pas protecteurs d'une réinfection. En cas de syphilis latente sérologique et de syphilis viscérale tardive : toutes les réactions sont positives, plus ou moins fortement ; la présence d'IgM signe une infection pas très ancienne et évolutive ; leur absence correspond à une infection ancienne stabilisée, mais qui ne protège pas le patient des accidents tertiaires et viscéraux. En l'absence d'IgM, il faut différencier :

- Une cicatrice où le TPI et VDRL sont négatifs ou faiblement positifs : ce qui correspond à une syphilis connue mais traitée insuffisamment ou tardivement - voire involontairement traitée ;
- Une syphilis ancienne sérologique où, sans antécédents connus, le TPI est positif, le VDRL, le FTA-abs et le TPHA sont moyennement positifs :
ce qui correspond à une infection jamais traitée réellement.

À l'occasion d'un déficit immunitaire quelconque et transitoire, cette forme peut évoluer vers un stade tertiaire, en l'absence d'un diagnostic biologique et d'un traitement approprié.

2.4.7 Affections du système hématopoïétique :

Des lymphomes malins hodgkiniens ou surtout non hodgkiniens peuvent être rencontrés au décours de la maladie sida, ils semblent plus fréquents avec la prolongation de la survie.

Les manifestations sont habituelles : AEG, fièvre, et surtout adénopathies qui permettent d'effectuer une biopsie et d'obtenir un diagnostic susceptible d'orienter le traitement.

Depuis les TAR, le pronostic de ces affections qui restent graves s'est considérablement amélioré et rejoint le pronostic du sujet non séropositif.

2.4.8 Les tumeurs liées au VIH :

Trois tumeurs sont reconnues comme liées au VIH et constituent des critères classant au stade sida. Il s'agit de la maladie de Kaposi qui a déjà été abordée, du cancer invasif du col de l'utérus et des lymphomes.

➤ **Le cancer invasif du col :**

Il est en rapport avec l'HPV, principal agent étiologique des lésions cervicales, dont la persistance, particulièrement s'il s'agit d'un génotype d'HPV à haut risque, est étroitement associée au développement de la néoplasie intra-épithéliale et du cancer du col de l'utérus. Bien que les facteurs qui influent sur la persistance de l'HPV ne soient pas encore bien définis, plusieurs études suggèrent que l'altération de la réponse immune à médiation cellulaire jouerait un rôle important dans la persistance de l'HPV. C'est le cas des femmes immunodéprimées par le VIH chez qui la clairance virale est beaucoup plus difficile à obtenir, les exposant ainsi à un risque accru de développer des lésions malignes associées à la présence d'HPV. Ces femmes ont 4 à 5 fois le risque d'évoluer vers un cancer cervical invasif par rapport aux femmes non-infectées

par le VIH. Il est donc important chez toute femme ayant un cancer du col de réaliser un test VIH. De même chez toute femme infectée par le VIH, un suivi gynécologique étroit permettra de détecter et traiter les lésions précancéreuses évitant les diagnostics au stade invasif de traitement plus lourd.

➤ **Les lymphomes :**

Sont 100 fois plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH que dans la population générale. Cependant les TAR ont réduit cette fréquence alors qu'il est constaté une augmentation de fréquence des lymphomes hodgkiniens. Trois facteurs principaux sont impliqués dans la lymphomagenèse : le dysfonctionnement immunitaire, les virus oncogènes (EBV et HHV-8) et les anomalies moléculaires. La prise en charge des patients infectés par le VIH se rapproche de celle de la population générale quant au choix de la chimiothérapie, à la durée du traitement et au suivi. Cependant, la nécessité d'un TAR efficace parallèlement à la chimiothérapie impose le test VIH devant tout lymphome.

➤ **Le Sarcome de Kaposi :** déjà traité plus haut



Diagnostic biologique

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1. Évaluer le stade de l'infection :

L'évolution de l'infection sera appréciée grâce à deux paramètres fondamentaux ce sont : le taux de lymphocytes T CD4 et la CV. Sachant qu'un taux normal de LT CD4 est compris entre 600 et 1 200/mm³, le diagnostic est considéré :

- Précoce : le taux de LT CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$. Le patient se porte toujours bien et a une bonne immunité.
- Tardif : le taux de LT CD4 $< 350/\text{mm}^3$.
- À un stade avancé : le taux de LT CD4 $< 200/\text{mm}^3$. Il y a un très grand risque de développer des MO.

Le VIH est présent dans l'organisme humain soit à l'état libre ou intégré dans le génome des cellules infectées et induit par conséquent une infection chronique qui provoque une réponse immunitaire principalement par l'intermédiaire des Ac sériques, et de ce fait le diagnostic du VIH se base sur :

- Une méthode indirecte sérologique : détection des Ac.
- Une méthode directe : par multiplication en culture cellulaire, par détection immunologique ou le plus souvent moléculaire.

Ces deux démarches sont basées sur la réaction Ag/Ac, et ils apportent des informations complémentaires mais ne nécessitent pas forcément d'être appliquées ensemble.

➤ La cinétique d'apparition des marqueurs virologiques recherchés en pratique courante au cours de la phase précoce de l'infection VIH (figure 43) :

- L'ARN plasmatique : dès le 10^{ième} jour après la contamination et dure dans le temps.
- L'Ag p24 : du 14^{ième} au 30^{ième} jour.
- Les Ac : après 20 jours.

Les indications de l'isolement du VIH en culture cellulaire ainsi que la recherche d'ADN proviral sont actuellement très restreintes et réservées aux laboratoires spécialisés (serologie suspectant un variant viral) cas d'infection atypique; isolement de la souche virale dans le cadre de protocole de recherche. [121].

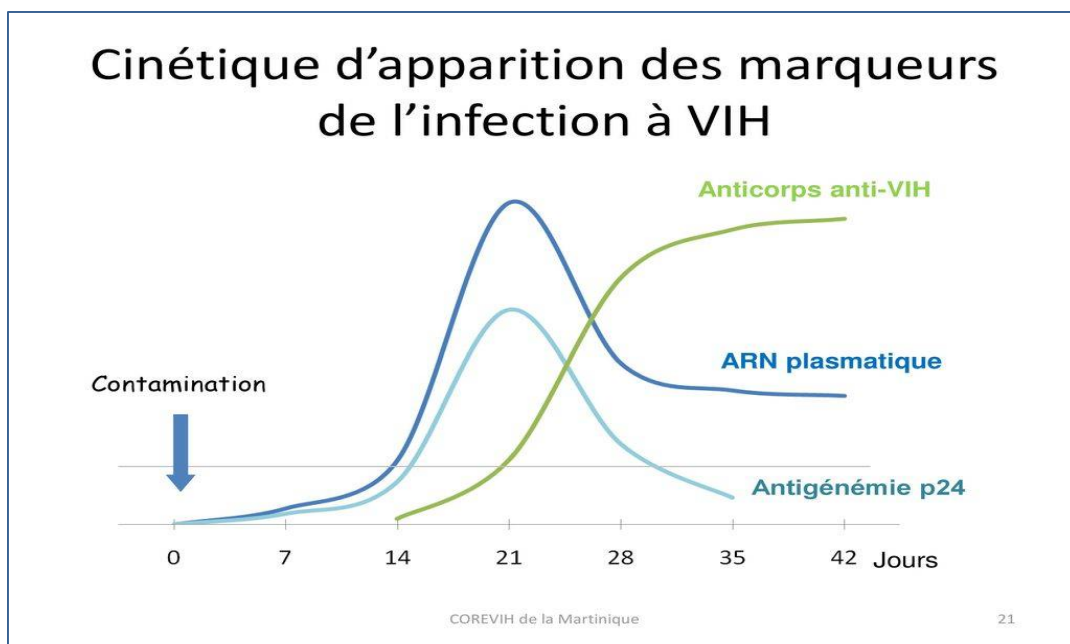


Figure 43: Cinétique d'apparition des marqueurs biologiques [122].

La séroconversion est le passage de la séronégativité pour un agent pathogène, ici le VIH, à un état de séropositivité. Elle signe l'infection.

L'organisme et son système immunitaire ont été mis en présence du virus et y ont réagi en sécrétant des Ac spécifiques.

La fenêtre sérologique : période située entre la contamination et l'apparition des Ac plasmatiques spécifiques du VIH. Ce délai est compris entre deux et cinq semaines.

2. Diagnostic indirect :

En biologie médicale, le diagnostic de l'infection à VIH est surtout sérologique. Il est basé sur la détection d'Ac synthétisés par l'organisme contre les Ag ou protéines de structure du VIH.

Les méthodes de référence sont les méthodes immuno-enzymatiques telles que :

2.1. La méthode ELISA (Enzyme Liked Immunosorbent Assay) :

Dont le principe de base est l'interaction Ac- Ag qui sera détectée par une particule de captation associée à une enzyme. Une réaction colorée sera déclenchée et dépend de la quantité d'élément à doser. [123]

C'est une méthode automatisable, de coût modeste, sensible mais peu spécifique (faux positif). Les méthodes les plus couramment réalisées, dans le cadre du dépistage de l'infection VIH sont :

2.1.1. Le test ELISA indirect:

Ce test permet la détection ou bien le dosage des Ac. La méthode comporte 4 étapes [124] :

- L'étape numéro 1 : le "coating" de l'Ag:

Elle se base sur l'incubation de la solution d'Ag spécifique de l'Ac recherché dans des puits. La fixation de l'Ag sur le fond des puits se fait par interaction électrostatique. Les plaques sont incubées à 4°C pendant une nuit. Les Ac traceurs non fixés sont éliminés après par rinçage des puits.

- L'étape numéro 2 : la fixation de l'Ac à doser:

C'est une fixation spécifique de l'Ac sur l'Ag, après une période d'incubation de 30 min à 2 h, dans une température de 37°C dans les puits. Ces derniers seront par la suite lavés avec du tampon de lavage afin d'éliminer les Ac à doser en excès.

- L'étape numéro 3 : la fixation de l'Ac de détection:

L'Ac de détection sera incubé à 37°C dans les puits pendant une période de 30 min à 2h. On obtiendra une fixation spécifique des Ac de détection sur les Ac à doser. Et on se sert d'un tampon de lavage pour rincer les puits pour se débarrasser des Ac de détection en excès. L'anticorps traceur est couplé à une enzyme catalysant la formation d'un produit coloré. La réaction peut ainsi être quantifiée par colorimétrie à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec des concentrations connues d'Ag.

- L'étape numéro 4 : la révélation des Ac fixés:

La solution révélatrice qui contient le substrat pour l'enzyme sera incubée dans un milieu obscur et à température ambiante pour une durée de 10 min. L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de l'Ac à doser. L'intensité de la réaction colorimétrique est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'Ac recherché.

2.1.2. Le DAS ELISA direct ou Double Antibody Sandwich ELISA direct:

Cette méthode nécessite la présence de 2 AC pour la détection des Ag. Dans un premier temps, l'Ac de capture sera fixé sur une plaque de microtitration afin de capturer les Ag recherchés, et grâce à des Ag spécifiques associés à la biotine, les Ag présents dans l'échantillon seront alors captés. Le complexe immunitaire est mis en évidence par l'addition de streptavidine, associée à la phosphatase alcaline, qui se lie à la biotine.

La dernière étape, consiste à déposer une solution révélatrice contenant le substrat pour l'enzyme et le laisser incubé pour une période allant de 30 min à 2h, ce qui induit un produit soluble et jaune, révélant la présence éventuelle des antigènes. L'intensité de cette coloration peut être mesurée à l'aide d'un photomètre [124].

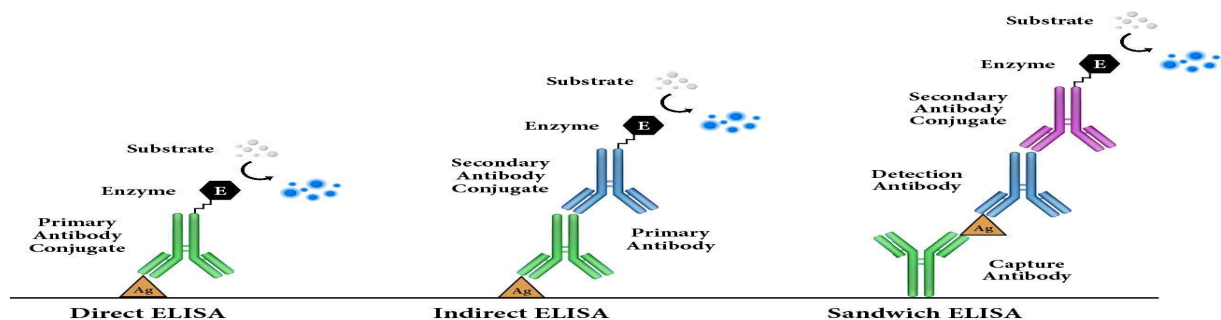


Figure 44: Différents types de tests ELISA [125].



Figure 45: DAS ELISA direct et indirecte [126].

Les tests ELISA sont classifiés en plusieurs générations :

- Les tests de 1ère et de 2ème génération :

Ils ne sont plus utilisés, car ils ne permettaient de détecter que des Ac de type IgG.

- Les tests de 3ème génération :

Ils détectaient toutes les classes d'Ac y compris les IgM. Et ils ont la capacité de mettre en évidence une PI en moyenne 22 jours après le contage.

- Les tests de 4ème génération :

Ils ont été élaborés afin de pouvoir détecter concomitamment l'Ag p24, ainsi que les Ac anti VIH, rénovant ainsi la sensibilité au cours de la fenêtre sérologique.

2.2 Western Blot :

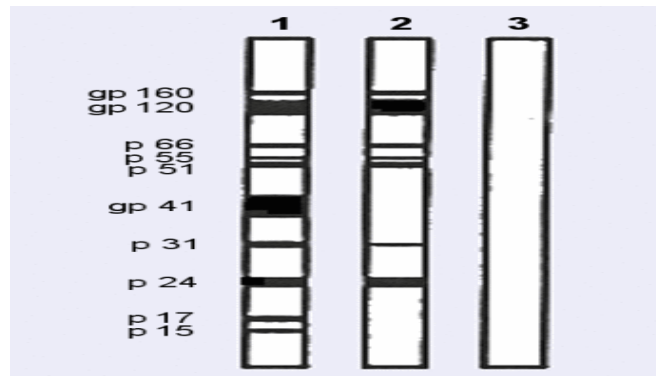
C'est la méthode de référence pour confirmer l'infection et pour typer le VIH (1 ou 2). Elle est plus coûteuse, plus complexe et plus spécifique. Ce test, permet de rechercher dans le sérum sanguin, des protéines antigéniques et tout particulièrement des protéines issues du virus VIH dans un délai égal ou

supérieur à 4 semaines suivant la contamination (il faut en effet environ 4 semaines pour que l'on trouve les premières traces d'Ac dans le sang des malades). Ce test se déroule en trois étapes :

- Tout d'abord, il faut isoler les protéines contenues dans le sang grâce à une électrophorèse, c'est-à-dire un déplacement des particules soumises à un champ électrique. Ceci s'effectue sur un support chimique. On voit alors les protéines se déplacer à une distance en relation directe avec leurs poids moléculaires (plus le poids moléculaire est faible, plus la protéine va migrer loin).

La fixation des Ac : il faut accrocher les molécules ainsi séparées sur une membrane de nitrocellulose. Les Ac seront présents si le patient est contaminé et ils vont se lier d'une manière spécifique aux protéines virales.

- La révélation des Ac : cette membrane, une fois rincée, sera mise en contact avec une nouvelle solution, contenant les Ac de détection. Donnant lieu à des bandes colorées révélant ainsi la présence des Ac.
- Le test est positif s'il présente au moins deux bandes correspondant aux précurseurs ou aux glycoprotéines de l'enveloppe (gp120, gp160, gp41) et une bande correspondant à une protéine codée par le gène gag ou pol [127].
- Il s'agit d'une PI si 2 bandes s'affichent, concordant avec : la gp 160 et la p24, ce résultat nécessite une confirmation ultérieure.
- Le test est négatif : seule la bande contrôle est affichée.



- Les tests 1 et 2 sont positifs (Présence de protéines du VIH)
- Le test 3 est négatif (Absence de protéines du VIH)

Figure 46: Western Blot [128].

3. Diagnostic direct :

Son indication est réservée, pour les cas d'échec de diagnostic indirect, essentiellement pendant le délai de séroconversion, et ce par la détection du virus ou de ses composants. Elle se base sur la mise en évidence des acides nucleiques ou par la recherche de l'Ag p24.

3.1. Test de détection de l'Ag P24 :

L'Ag p24 est un marqueur direct de la multiplication virale active. Il peut être détecté très précocement, deux à trois semaines après la contamination ou plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie. La recherche de l'Ag viral est importante dans certains cas :

- Au cours de la primo infection, durant la période où les Ac sont encore indétectables.

- Chez le nouveau-né de mère séropositive au VIH pour tenter d'avoir un diagnostic précoce. Cette recherche est souvent négative à cause de la formation des complexes immuns Ag – Ac maternels et peu utilisé au laboratoire.

3.2. Techniques de biologie moléculaire :

3.2.1. Quantification de l'ARN viral plasmatique ou CV:

Ce test mesure la quantité d'ARN virale présente dans le plasma du patient VIH. Il est indiqué lors du suivi virologique des patients, pour le diagnostic de la primo-infection et pour le diagnostic du nouveau-né de mère séropositive. La CV représente le facteur prédictif le plus déterminant sur le risque de la survenue du sida, d'une IO ou du décès, il est aussi un bon marqueur pour évaluer l'efficacité d'un TAR. Les prélèvements de sang sont effectués sur tube avec anticoagulant (EDTA ((acide éthylène diamine tétra-acétique)) ou Citrate). Du fait de la fragilité du virus, le sang total doit être acheminé au laboratoire à température ambiante dans les 6h suivant son prélèvement, sinon une fois centrifugé le plasma peut être conservé :

- 1 jour à température ambiante.
- 5 jours à 2-8°C.
- congelé à -20°C indéfiniment.

La mesure de la CV comporte une étape d'extraction de l'ARN-VIH plasmatique suivie de l'étape d'amplification et de détection qui se fait grâce à la PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel. Vu la variabilité de la mesure, estimée à 0,3 Log, il est nécessaire que chez un même patient les mesures soient effectuées avec la même technique. Le résultat est exprimé en nombre de copies/ml ou en log10.

3.2.2. Détection de l'ADN proviral par PCR :

C'est une technique qualitative permettant de poser le diagnostic de l'infection VIH par la mise en évidence du provirus VIH-1, dans les cellules mononucléées du sang périphérique. Cette technique concerne les recherches et les essais thérapeutiques, elle n'est pas encore réalisée en routine, et son utilisation est réservée à certaines situations, telles que :

- Les nouveaux-nés de mère séropositive.
- Les patients dont les profils sérologiques sont indéterminés,
- Précocement dans le cas où les Ac et les Ag sont indétectables.

3.3. Isolement du virus en culture cellulaire :

Méthode longue, coûteuse, nécessitant un laboratoire de haute sécurité. Son indication est limitée et réservée à la préparation des stocks viraux pour la caractérisation de virus atypiques ou résistant aux ARV.

4. Autres moyens de dépistage : TROD et autotest

4.1. TROD :

C'est un test de dépistage unitaire, à lecture visuelle subjective, il permet de détecter la présence des Ac anti-VIH-1 et anti-VIH-2, et offre un résultat rapide en 30 min maximum. Il est le plus souvent réalisé sur une goutte de sang prélevée au bout du doigt, il peut être également réalisé sur fluide gingival, sérum et plasma. Il est totalement fiable 3 mois après une prise de risque VIH, et il a aussi l'avantage d'être anonyme et confidentiel, et de plus il est conçu pour être effectué à n'importe quel moment, indépendamment de la prise ou non des repas. Sa fiabilité s'étend jusqu'à 3 mois après une prise de risque VIH.

Le résultat positif d'un TROD doit être confirmé par un test conventionnel de type ELISA de 4ème génération. L'utilisation des TROD VIH a pour objectif d'atteindre des populations qui ne se font pas ou pas assez fréquemment dépister. Du fait de la rapidité des résultats et de leur bonne acceptabilité, ces tests peuvent être utilisés « hors les murs », ainsi que par les CDAG lors de campagnes de dépistage délocalisé, aux urgences et par les médecins généralistes.

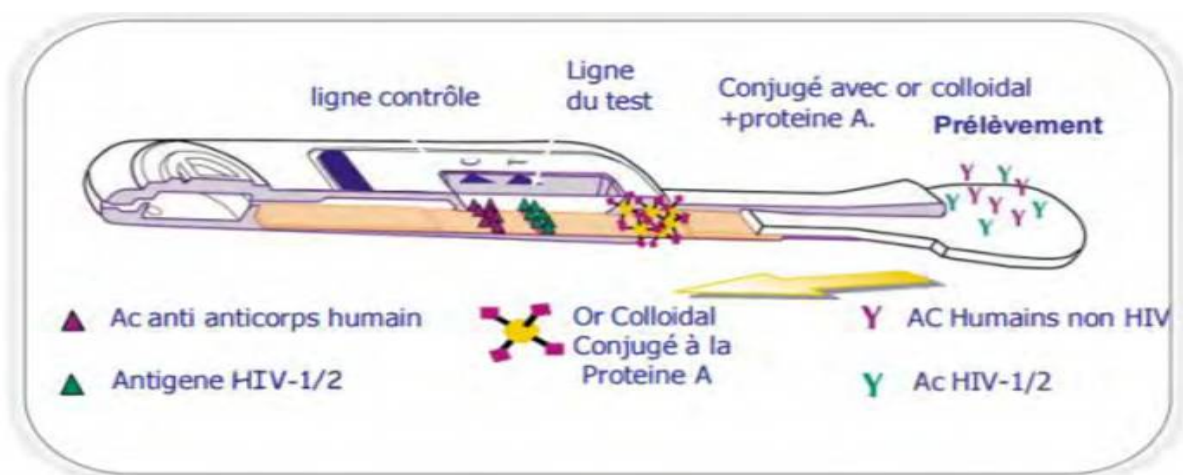


Figure 47: Principe de fonctionnement d'un TROD VIH [129].

Sur la figure ci-dessus les Ag VIH et des Ac anti- Ac humains de synthèses sont fixés sur le support. Grâce au vecteur (Or colloïdal conjugué à la protéine A), les Ac du prélèvement migrent sur les deux bandes (contrôle et test).

Si le prélèvement contient des Ac anti-VIH, ces derniers se fixent sur les Ag et entraînent une réaction colorée. Les autres Ac se fixent sur les Ac anti- Ac humains afin de colorer la ligne contrôle. Le test est positif si les lignes contrôle et test présentent une réaction colorée.

➤ Quelles sont leurs différences avec les tests ELISA ?

Les tests rapides détectent les Ac anti-VIH seuls. Il faut compter un délai de trois semaines après la prise de risque (fenêtre sérologique) avant de pouvoir les utiliser et un délai de douze semaines (trois mois) pour assurer avec cette technique un résultat négatif.

Les tests rapides les plus récents détectent les Ac aussi bien du VIH-1 que du VIH-2.

➤ Dans quelles situations sont-ils utiles ?

Dans le cadre de programmes de dépistage, ils permettent de proposer le test à des populations dans lesquelles le risque d'infection est élevé ou pour lesquelles l'accès au test est limité.

Dans le cadre des CeGIDD, ils diminuent le nombre de tests non rendus (personnes ne revenant pas chercher les résultats).

Toutefois des études montrent que, en possession des résultats VIH, les personnes reviennent un peu moins chercher les autres résultats (IST, hépatites...).

En milieu de soin, les tests rapides sont utilisés dans des contextes d'urgence précis :

- En cas d'AES ou d'exposition sexuelle récentes (rupture de préservatif...), pour connaître le statut VIH de la personne source, si elle est identifiée et si elle y consent, et juger de la nécessité ou non d'un TPE.
- Au cours d'un accouchement, pour une femme dont on ne sait pas si elle est infectée ou non (test non pratiqué durant la grossesse, prise de risque récente...) afin de prévenir si besoin une TME.

➤ Qui peut réaliser un TROD ?

L'absence de prélèvement veineux, la facilité d'exécution, la lecture simple du résultat permettent que les TROD soient réalisés par des personnes autres que des professionnels de santé, volontaires d'association par exemple, à condition que ces personnes appartiennent à une structure accréditée et soient formées non seulement à la technique, mais aussi au cadre de confidentialité, au counseling individuel et à l'orientation et l'accompagnement vers les services médicaux en cas de résultat positif ou incertain.

➤ Où les TROD sont-ils proposés ?

Dans les circonstances d'accès aux soins classiques et en dehors des contextes d'urgence, la technique ELISA reste la technique de référence. Les opérations de dépistage rapide "hors les murs" (dans des locaux associatifs ou des dispositifs mobiles), organisées par les associations et les CeGIDD, s'adressent en règle générale à des populations où l'incidence est élevée et justifie une incitation à un dépistage régulièrement répété (HSH), ou à des populations dans lesquelles existent des freins au dépistage (difficultés d'accès aux soins, barrières culturelles ou religieuses...).

4.2. Autotest :

C'est un TROD qui donne à la personne intéressée l'avantage de le réaliser directement et chez soi. Il se base sur la technique de l'immunochromatographie. Par prélèvement du sang capillaire ou du fluide gingival, et il fournit en moins de 30 min, un résultat fiable sur le statut sérologique de l'utilisateur qui remonte à 3 mois. Si le résultat est positif, une confirmation par un test ELISA de 4^{ème} génération sera nécessaire.

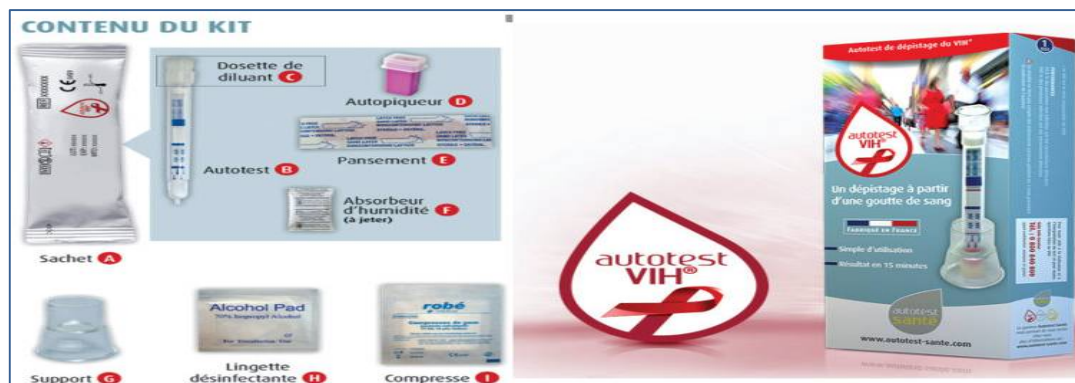


Figure 48: Contenu du KIT autotest VIH [130].

Tableau IX: Extrait du tableau comparatif des tests niveau (sensibilité, spécificité et fiabilité des résultats) du document d'accompagnement publié par Santé public France [131].

	ELISA	TROD	AUTOTEST SANGUIN
SENSIBILITÉ	> 99%	94-99%	> 99%
SPÉCIFICITÉ	98-99%	98-99%	99%
FIABILITÉ DU RÉSULTAT DU TEST	6 semaines après la dernière exposition au VIH	3 mois après la dernière exposition au VIH	3 mois après la dernière exposition au VIH

Tableau X: Comparatif des tests de dépistage du VIH [132].

TEST	Détecte	Fenêtre sérologique	Délai de réponse	Délai pour un résultat négatif assuré	Où le réaliser ?
Elisa (4ème génération)	Antigène p24 Anticorps anti-VIH 1 et anti-VIH 2	2 semaines	1-4 jours	6 semaines	Laboratoire d'analyses médicales <u>CeGIDD</u>
TROD	Anticorps anti-VIH 1 et anti-VIH 2	3 semaines	1 à 30 mn	12 semaines (3 mois)	Association habilitée <u>CeGIDD</u>
Autotest	Anticorps anti-VIH 1 et anti-VIH 2	3 semaines	entre 15 et 20 mn	12 semaines (3 mois)	Domicile

5. Indications d'un test de dépistage pour le VIH :

- Suite à un viol ou après avoir eu des relations sexuelles non protégées avec un partenaire dont on ignore le statut sérologique.
- Dans le cas de diagnostic de TB, d'hépatite B ou C, ou d'autres IST.
- Dans le cadre d'un bilan pré-nuptial.
- Lors de la première prescription d'une contraception (bilan pour le patient et son partenaire).
- Pour le suivi d'une grossesse ou d'une interruption de grossesse.

Le médecin propose également un test de dépistage du VIH, dans le cadre d'une hospitalisation, ou d'une incarcération, ou bien dans le cas d'un recours aux services d'urgence. Ce test n'est obligatoire que dans des cas particuliers tels que : le don de sang, d'organes ou de tissus, de cellules, de sperme, d'ovules ou de lait.

Depuis octobre 2009, la Haute autorité de santé (HAS) recommande aux médecins généralistes de proposer un test de dépistage du VIH à l'ensemble de la population générale âgée de 15 à 70 ans, voire au-delà, même sans risque de contamination connu ou caractéristique particulière [133].

6. Les personnes qui sont amenés à faire un dépistage du VIH le plus souvent : [133]

Un dépistage est indiqué chaque année pour les personnes suivantes ;

- Les UDVI;
- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- Les personnes vivant dans les zones hautement touchées par l'infection VIH ;
- Les professionnelles du sexe ;
- Les partenaires des personnes infectées par le VIH.

7. Intérêt d'un test de dépistage précoce du VIH :

L'intérêt du dépistage est double : individuel et collectif. Une personne qui commence un TAR a une espérance de vie identique à une personne séronégative».

Un dépistage précoce de l'infection par le VIH permet une prise en charge optimale aux patients en leur assurant une amélioration de leur qualité de vie et augmentant ainsi leurs chances de survie

Plus l'infection est dépistée et prise en charge tôt, meilleures sont les chances de survie et la qualité de vie. Quoique jusqu'à l'heure actuelle, aucun traitement n'assure la guérison de cette infection, plusieurs médicaments sont conçus pour stopper la multiplication du virus dans le corps, empêchant ainsi son évolution jusqu'au stade sida [134]. Le dépistage consiste, d'après la définition donnée par l'OMS, « à identifier de manière présomptive, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue » et doit « permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes ». Il s'inscrit dans une démarche de prévention secondaire, destinée à diminuer la prévalence d'une maladie dans une population en réduisant l'évolution de la maladie. Bien que le dépistage se distingue du diagnostic, réalisé consécutivement à la présence de symptômes, les deux notions sont confondues dans la prise en charge du VIH, le dépistage positif donnant nécessairement lieu au diagnostic.

L'OMS recommande à tous les services de conseil et dépistage de respecter les éléments suivants :

- Consentement.
- Confidentialité.
- Conseil.
- Résultats corrects.
- Connexion/liens avec la prévention, les soins et le traitement.

Ces cinq éléments et les principes fondamentaux qui en découlent s'appliquent à tous les modèles de services pour le conseil et le dépistage du VIH. [135]

8. Recommandations sur le dépistage :

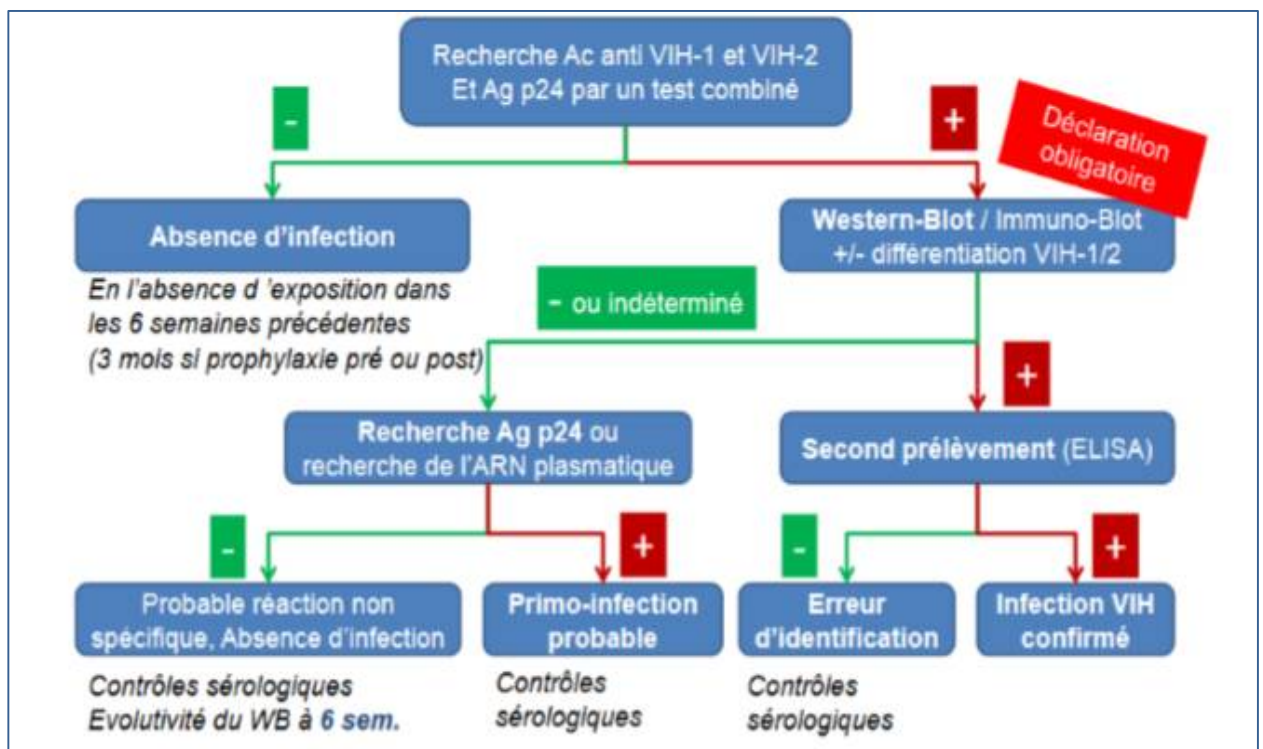


Figure 49: Arbre décisionnel du dépistage du VIH pour les adultes et enfants de plus de 18 mois [136].

Il est recommandé de réaliser un deuxième prélèvement pour un second dépistage, afin d'éliminer toute erreur d'identité dans le cas où les analyses de dépistage et de confirmation sont positives [137].

La confirmation de l'infection par le VIH nécessite de toujours disposer de résultats concordants provenant de deux prélèvements distincts. Les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection par le VIH sont définies par l'arrêté du 28 mai 2010 [138], qui stipule que :

« Pour le diagnostic biologique du virus de l'immunodéficience humaine, tout laboratoire de biologie médicale analyse isolément le sérum ou le plasma de chaque individu au moyen d'un réactif [...] utilisant une technique ELISA à lecture objective de détection combinée des Ac anti VIH-1 et 2 et de l'Ag p24 du VIH-1. Le biologiste médical est amené à effectuer en cas de résultat positif, un test de western blot de confirmation sur le même échantillon sanguin, qui va permettre de typer le virus (1 ou 2). En cas de doute ou de résultat négatif de cette analyse de confirmation, il faut réaliser sur le même échantillon sanguin une analyse pour détecter l'Ag p24 du VIH-1, avec un réactif revêtu du marquage CE, et un test de neutralisation sera donc nécessaire si le résultat est positif. Si les moyens le permettent une recherche d'ARN viral plasmatique du VIH-1, pourra être réalisée par le biologiste médical, au lieu de cette détection.

La présence des Ac anti VIH-1 et 2 ou de l'Ag p24 du VIH-1 chez un individu n'est validée qu'après réalisation d'un diagnostic biologique dans les conditions décrites au premier alinéa sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement au moyen d'un réactif, revêtu du marquage CE, identique ou différent». Chaque diagnostic est donc la combinaison d'un test de dépistage, de haute sensibilité et d'un test de confirmation, de haute spécificité.

9. Déclaration obligatoire et surveillance virologique :

Le diagnostic d'une infection par le VIH, quel qu'en soit le stade, doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire. Instaurée en 1986 exclusivement pour le stade sida, elle concerne depuis 2003, tout diagnostic d'infection par le VIH. L'objectif est de connaître le nombre et les caractéristiques des personnes infectées. À partir des données collectées, l'incidence de l'infection par le VIH est déterminée et l'évolution de l'infection vers le stade sida peut être évaluée.

10. Counseling :

➤ Définition du counseling VIH/sida :

L'OMS définit le counseling du VIH/Sida comme «un dialogue confidentiel entre un client et un personnel soignant en vue de permettre au client de surmonter le stress et de prendre des décisions personnelles par rapport au VIH/Sida. Le counseling consiste notamment à évaluer le risque personnel de transmission du VIH et à faciliter l'adoption de comportements préventifs ».

Il se compose de deux moments, encadrant la réalisation du test de dépistage : le counseling pré-test et le counseling post-test. Le counseling pré-test vise à préparer la personne au test de dépistage du VIH, La communication des résultats se déroule au cours du counseling post-test.

➤ Quels sont les buts du counseling VIH/Sida ?

Le counseling du VIH/Sida a deux buts :

- ✓ Fournir un soutien psychosocial aux personnes infectées et affectées par le VIH/Sida.
- ✓ Prévenir la transmission du VIH en encourageant les changements de comportements et en félicitant les bons comportements.

Pour cela, le conseiller doit assurer les tâches suivantes :

- Informer les clients et leurs partenaires sur le VIH/Sida.
- Aider le client séropositif et son entourage à surmonter les réactions liées au stress de l'annonce d'un résultat.
- Discuter des décisions à prendre selon les besoins et les conditions de vie du client.
- Encourager l'adoption des comportements qui vont dans le sens de la prévention.
- Référer les clients auprès des structures de soins et soutien pour une prise en charge adéquate.

➤ À qui s'adresse le counseling du VIH/sida ?

Il s'agit notamment de :

- PVVIH, de leurs partenaire(s), de leur famille, de leur(s) ami(s) etc.
- Malades du sida.
- Clients des centres de dépistage.
- Clients des centres de don de sang.
- Personnes ayant des partenaires multiples.
- Toxicomanes /alcooliques.
- Minorités sexuelles (Homosexuelles, gay, HSH, transgenre...).
- Organisations communautaires.
- Associations de PVVIH.
- Orphelins du sida et autres enfants vulnérables.
- PS.

En d'autres termes, le counseling du VIH/Sida s'adresse à tout le monde.

➤ Où se fait le counseling du VIH/SIDA ?

Le counseling peut se pratiquer à différents endroits, mais il doit être intime et se dérouler dans un cadre approprié :

- Les structures sanitaires (hôpital, centres de santé...).
- Le centre de dépistage.
- Les centres sociaux.
- Le centre de prise en charge.
- Le cabinet du psychologue.
- Les sièges des Associations de PVVIH.
- Les sièges des Organisations à Base Communautaire (OBC).
- À domicile.
- Autres.

➤ De quoi le conseiller doit-il tenir compte ?

- Le consentement éclairé.
- La confidentialité.
- Le statut sérologique : Le test de confirmation pour un résultat positif (2e test de principes différents) avant l'annonce du résultat.
- Les références socioculturelles.

- Informations à fournir au cours du counseling post-test en cas de résultat négatif : [139]
- Expliquer le résultat du test et le statut VIH.
 - Mettre l'accent sur l'importance de connaître le statut du (des) partenaire(s) sexuel(s) et de consommation de drogues et de les encourager à se faire dépister.
 - Informer sur les méthodes pour prévenir la transmission du VIH.
 - Fournir des préservatifs, au besoin du lubrifiant, et des conseils sur leurs utilisations.
 - Informer sur les outils de prévention à base d'ARV: PEP, PrEP, TasP, etc...
 - Orienter vers les services compétents de prévention du VIH.
 - Conseiller de refaire le test en fonction du niveau de risque d'exposition au VIH.
- Les informations et conseils fournis dans le cadre du counseling post-test en cas de séropositivité [140] :
- Expliquer le résultat du test et le diagnostic : clarifier la différence entre séropositivité et le terme sida.
 - Donner le temps au client d'admettre le résultat et l'aider à faire face aux émotions qui en résultent.
 - Évaluer le risque de suicide, de dépression et d'autres conséquences sur la santé mentale de l'annonce de la séropositivité.

- Évaluer le risque de violence conjugale et de discuter les mesures possibles pour assurer la sécurité physique des clients, en particulier les femmes, qui sont diagnostiqués VIH-positive.
- Discuter les préoccupations psycho-sociales immédiates et aider le client à trouver un soutien immédiat.
- Fournir des conseils de traitement et des informations claires sur la prévention :
 - Expliquer les avantages du TAR pour l'amélioration de la survie et la qualité de vie ainsi que pour la réduction du risque de transmission du VIH, en précisant où et comment prendre ce traitement.
 - Fournir des préservatifs et des lubrifiants et des conseils sur leurs utilisations.
 - Fournir des références supplémentaires pour d'autres services appropriés :
 - ✓ Dépistage et traitement des IST, contraception, consultation prénatale, accès à des aiguilles et des seringues stériles, thérapie de substitution (OST).
 - ✓ Discuter la possibilité de la divulgation du résultat en exposant les risques et les avantages de la divulgation et en offrant aux couples des conseils à l'appui mutuel de divulgation.
 - ✓ Encourager et offrir le dépistage du VIH pour les partenaires sexuels, les enfants et les autres membres de la famille du client.
 - ✓ Organiser l'orientation vers un service de soins VIH : Prendre contact avec un service, fixer un rendez-vous avec un médecin, accompagner le client au rendez-vous, faciliter l'accès à la structure de santé le jour du rendez-vous (inscription, contact avec les professionnels de santé, admission, etc.).

11. Le dépistage tardif :

Comme on a susmentionné, le dépistage précoce permet de connaître le statut sérologique vis-à-vis du VIH et contribue aussi à prendre des précautions pour éviter de le transmettre à d'autres en cas d'infection, ainsi Les personnes appartenant aux populations clés doivent être encouragées à se présenter au moins une fois par an pour un test VIH [140, 141,142].

Dans son travail de thèse réalisé en 2007, E. Lanoy donne deux définitions du retard au dépistage, selon que l'on considère des critères cliniques ou biologiques. Ainsi on peut considérer qu'une personne séropositive a été dépistée tardivement :

- Si une pathologie classant sida survient moins de douze mois après la découverte du portage du VIH ;
- Ou si le taux de lymphocytes CD4⁺ est inférieur à 200/mm³ lors de la découverte du portage du VIH.

➤ Principaux déterminants du retard au dépistage :

Les principaux facteurs de risque retrouvés sont [143, 144,145] :

- Le sexe masculin.
- Un âge > 30 ans.
- Un mode de transmission autre que par rapport homosexuel.
- Personnes (homme ou femme) en couple stable et/ou avec enfant.
- Le statut de migrant (homme ou femme).

➤ Conséquences du retard au dépistage :

La principale conséquence du retard au dépistage est une surmortalité des patients malgré l'introduction d'une trithérapie ARV. Dans l'étude de Lanoy et al, le taux de mortalité à 6 mois des patients ayant eu un accès retardé aux soins était de 4,9% contre 0,3% pour les patients pris en charge sans retard, correspondant à un hazard ratio de 13,2. Cette surmortalité restait significative jusqu'à 4 ans après le début de leur prise en charge [143]. La part des décès liés au sida à 6 mois était nettement supérieure chez les patients avec retard aux soins (42,6% contre 23,7%).



Traitement du VIH

VI. TRAITEMENT DU VIH :

1. Objectifs du traitement :

Les ARV : C'est des médicaments virostatiques qui ralentissent la réplication du virus et, par conséquent, sa propagation à l'intérieur du corps. Ils agissent en bloquant certaines étapes du cycle de multiplication du VIH.

La prise d'un TAR vise plusieurs objectifs importants :

- L'objectif premier du TAR est d'empêcher l'évolution vers le stade sida en réduisant la CV jusqu'à ce qu'elle devienne indétectable (< 50 copies/ml), ce but est habituellement atteint en 12 à 24 semaines.
- Restaurer ou préserver l'immunité, afin de pouvoir combattre les cancers ainsi que les IO. On le mesure via les lymphocytes T CD4+, lesquels augmentent lentement suivant le contrôle du virus.

On parle alors de succès thérapeutique lorsque ces deux objectifs sont atteints. Ce qui permet à la personne séropositive de ne pas être contaminante, et donc contribue à la prévention de cette maladie chez les personnes séronégatives, et aussi assure une immunité optimale et diminue au maximum le risque de développer des résistances au traitement.

En outre la prescription d'un TAR est justifiée aussi par son avantage de réduire le risque de transmission du VIH [146].

Les facteurs prédictifs d'une réponse immunovirologique efficace et durable, après avoir instaurer un TAR :

- Le niveau de CV et de LT CD4 à l'initiation du traitement.
- La vitesse de réduction de la CV après l'instauration du traitement.
- L'observance. [147,148]

2. Classes pharmacologiques :

Les ARV appartiennent à quatre classes thérapeutiques, Chaque classe d'ARV agit à des étapes différentes. Elles sont prescrites sous forme d'associations de plusieurs médicaments souvent une trithérapie pour éviter que le virus devienne résistant à ces substances. De plus, chez les personnes dont l'immunité est affaiblie, des traitements destinés à prévenir les maladies opportunistes qui caractérisent le sida sont indispensables.

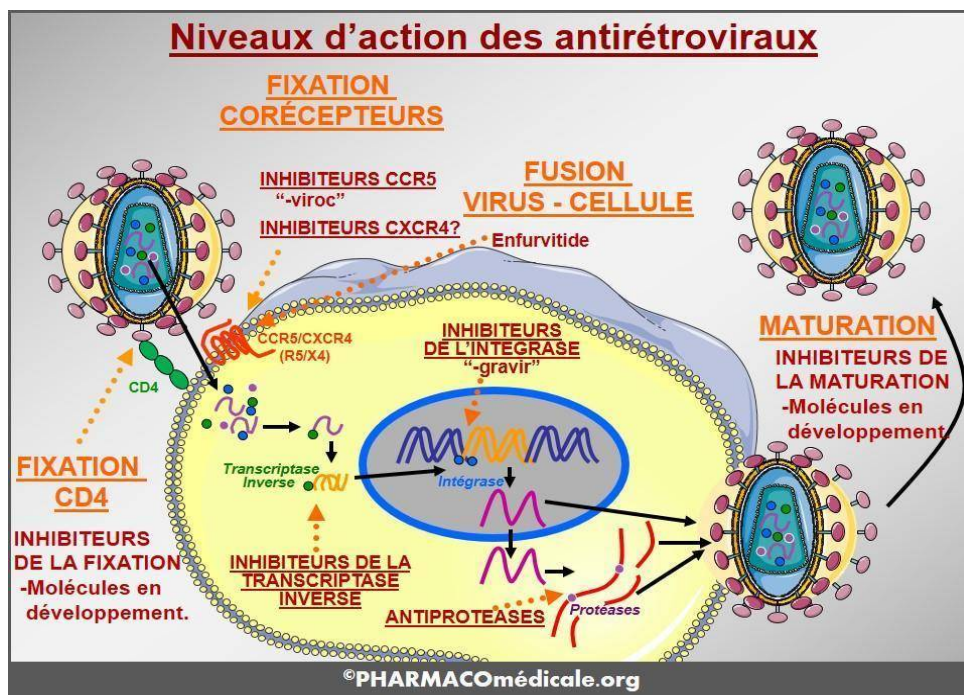


Figure 50: Niveaux d action des ARV [149].

Les ARV sont subdivisées en 4 classes :

- Inhibiteurs de la TI du VIH :
 - Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la TI (INTI).
 - Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) :

- Inhibiteur de l'intégrase du VIH :
- Inhibiteurs d'entrée :
 - Inhibiteurs de fusion.
 - Inhibiteurs des récepteurs à C-C chimiokine de type 5 (CCR5).

2.1. Inhibiteurs de la TI du VIH :

2.1.1. Les INTI : La principale classe.

C'est la première classe d'ARV mis sur le marché en 1987. Ils agissent sur le VIH-1 et le VIH-2. Afin d'être activés, ils passent par une phase de phosphorylation intracellulaire. Et ils agissent en bloquant la TI qui permet la synthèse d'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral.

Les substances appartenant à cette famille d'ARV, présentent peu d'interactions. Mais à cause des mutations de la TI, le risque de résistance est élevé.

Leur élimination est rénale, et nécessite donc un ajustement de leur posologie si le sujet est insuffisant rénal, pour éviter le risque des néphropathies secondaires au VIH. Leur posologie pourra être adaptée en fonction des résultats jugés sur le niveau après traitement de la CV et du nombre de CD4.

▪ Inhibiteurs nucléotidiques de la TI :

Il s'agit de médicament fonctionnant de la même manière que l'INTI (analogues de nucléotides) mais qui possèdent déjà une phosphorylation. Et à la différence des INTI, ils ont une demi-vie intracellulaire beaucoup plus longue que ces derniers. Le seul représentant actuel de cette classe est le Ténofovir.

Ils sont éliminés par les reins, ce qui constitue un facteur de risque essentiel de toxicité tubulaire rénale.

2.1.2. INNTI :

Ils sont actifs uniquement sur le VIH-1. Ils perturbent le site catalytique de la TI, induisant l'inhibition de cette dernière. Ce sont des inhibiteurs de la TI du VIH-1 qui ne nécessite pas une phosphorylation, contrairement aux INTI ; ce qui leur confère l'avantage de rester actifs sur des souches de VIH-1, multirésistantes aux INTI, ou aux IP. Les INNTI sont prescrits contre le VIH, en association avec d'autres ARV dans le cadre des trithérapies. Ils ne doivent jamais être utilisés seuls, sinon le VIH peut développer facilement une résistance susceptible de compromettre l'efficacité des traitements ultérieurs. Le strict respect des doses et des prises est particulièrement important avec ces traitements. Ces substances ont tendance à interagir avec de nombreux autres médicaments, ce qui en complique l'usage. Ce risque d'interaction peut amener le médecin à faire doser la concentration sanguine des ARV utilisés en association afin d'ajuster les dosages. Leur mode d'élimination est rénal, et ils induisent de fréquentes interactions médicamenteuses.

2.2. Inhibiteurs de protéases (IP) :

Ils sont actifs sur les 2 types de VIH, et ont la capacité de se lier sur le site actif de la protéase du VIH, aboutissant par conséquent à la formation de particules virales immatures, et donc non infectieuses. Ils sont capables d'agir sur les cellules au repos, contrairement aux INTI, car ils n'ont pas besoin d'être phosphorylés.

Les IP jouent un rôle majeur dans la potentialisation de l'effet des INTI, pour la réplication virale. D'où vient le concept des trithérapies basées sur l'association de 2 INTI et 1 IP. Cependant il est contre-indiqué d'utiliser les IP seuls car cela augmente le risque de développer des résistances.

Les IP induisent en outre des interactions médicamenteuses, et ceci est dû au fait qu'ils sont tous fortement métabolisés. Un autre problème s'impose c'est l'impossibilité d'adaptation posologique, concernant le cas de personnes atteintes d'insuffisance rénale.

Les IP interagissent avec de nombreux médicaments qui peuvent modifier leur concentration dans le sang : trop élevée, celle-ci est à l'origine d'effets indésirables ; trop faible, elle favorise l'apparition de VIH résistants.

Pour éviter ce type de problème, le médecin peut faire doser la concentration d'IP dans le sang afin d'affiner le dosage prescrit à son patient.

Un IP, le ritonavir (NORVIR), est utilisé soit pour ses propriétés antivirales sur le VIH, soit à toute petite dose pour « booster » les autres IP (c'est-à-dire pour maintenir plus longtemps des concentrations efficaces dans le sang, réduisant ainsi le nombre de prises dans la journée).

2.3. Les inhibiteurs d'entrée :

Les inhibiteurs d'entrée ont plusieurs avantages sur les inhibiteurs de la TI et les IP principalement parce qu'ils agissent de façon extracellulaire.

Par conséquent, ils n'ont pas besoin de traverser la membrane cellulaire, ni besoin d'une activation intracellulaire.

- **Les inhibiteurs d'attachement :**

Ces médicaments agissent en bloquant l'action de la protéine virale gp120. En se liant à cette protéine, les inhibiteurs de l'attachement empêchent le VIH de s'attacher à une cellule et de l'infecter. Ils font partie de la famille de chimiokines, en particulier le CCR5 et le CXCR4.

- Les inhibiteurs de fusion :

Le T20, ou enfuvirtide, est un IP qui empêche la gp41 de se replier et inhibe ainsi la fusion des membranes cellulaire et virale.

2.4. Les inhibiteurs de l'intégrase :

L'intégrase est une enzyme produite par le virus qui lui permet d'intégrer son matériel génétique converti en ADN à l'intérieur du génome de la cellule hôte. Ce sont des inhibiteurs de transfert de brin ; elles contribuent à la circularisation de l'ADN formé lors de la rétrotranscription, empêchant l'intégration du génome viral. L'ADN circularisé s'accumule mais le cycle viral est stoppé. Ce sont le raltégravir (RAL), l'elvitégravir (EVG/c) nécessitant d'être administré avec le cobicistat (inhibiteur de cytochrome P450), le dolutégravir (DTG) et le bictégravir (BIC). Les inhibiteurs de l'intégrase sont actifs sur les virus résistants aux INTI, aux INNTI, aux IP et aux inhibiteurs d'entrée.

❖ Les associations fixes de différentes familles d'ARV :

Des comprimés contenant des associations fixes d'ARV de différentes familles sont désormais disponibles. Ces présentations simplifient la prise du traitement. Selon les associations, les comprimés associent deux INTI (abacavir, emtricitabine, lamivudine, ténofovir) et un INNTI (efavirenz, rilpivirine) ou un inhibiteur d'intégrase (bictégravir, dolutégravir ou elvitégravir).

**Tableau XI: Tableau synoptique des ARV Les génériques sont identifiés par
« Ge » (Prix publics ville TTC, consultés en mars 2018 [150]).**

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,04 Ge 125,59	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,18	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	208,67	A prendre à jeun Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipotrophie.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j	131,88	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	76,69 Ge 68,40	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	234,49	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipotrophie.
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF) Viread®	300 mg x 1/j Equivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil au cours d'un repas	294,34 Ge 143,01	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Ténofovir alafenamide fumarate (TAF)	10 mg ou 25 mg de ténofovir alafenamide	Non disponible	Disponible uniquement dans des associations à dose fixe
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	118,76 Ge 118,76	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	423,19	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	30,09 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	113,29 Ge 106,30	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	106,29 Ge 49,32	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	265,84	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ritonavir Reyataz®/Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	420,74/ 25,41	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1/j (sans ritonavir)	420,74	
Darunavir/ritonavir Prezista®/Norvir®	Patient naïf : 800/100 mg x 1/j	420,75/ 25,41	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 mg x 2/j	661,53/ 50,82	
Fosamprenavir/ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,16/ 50,82	Risque de rash.
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	443,04	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,25/ 50,82	Allongement du QT.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	806,66/ 101,64	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.
DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1680,00	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	725,76 à 1451,52	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j ou 2x600 mg x1/j	556,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	608,35 1216,70	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).

3. Quand débiter un TAR ?

Deux essais randomisés, publiés en juillet 2015, ont démontré, avec un niveau de preuves incontestable, un bénéfice individuel à l'initiation d'un TAR chez les patients asymptomatiques, même avec un taux de CD4 > 500/mm³. L'étude START [151] a observé une diminution globale des événements classant sida et non sida de 62 et 39 % chez les patients qui avaient bénéficié d'un TAR précoce. Malgré une différence statistiquement non significative, d'autres événements comme les lymphomes, la TB ou encore les sarcomes de Kaposi étaient également moins fréquents dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement immédiat. L'étude TEMPRANO [152] a confirmé cette tendance. Dans cette vaste étude randomisée réalisée en Côte-d'Ivoire, incluant 2056 patients avec des CD4 ≤ 800/mm³, les résultats ont montré un risque de décès et de maladies sévères liés au VIH diminué de 44 et 35 % chez les patients ayant bénéficié respectivement d'un TAR immédiat seul ou associé à l'isoniazide.

Très récemment à la fin de l'année 2015, l'OMS est passée du concept « Test and wait » (« Tester et attendre », en français) à « Test and treat » (« Tester et traiter », en français), révolutionnant les conditions d'accès au TAR dans les pays du Sud. Jusqu'ici, la mise sous TAR concernait principalement les patients ayant une mesure de CD4 < 500 cellules/mm³. Les nouvelles recommandations préconisent désormais [153] pour un traitement universel de toutes les personnes avec un diagnostic d'infection VIH, et ce indépendamment de leurs taux de CD4.

Toutes les catégories de personnes infectées par le VIH sont concernées :

- Enfants (1-< 10 ans) et nourrissons (< 1 an), adultes (> 19ans), adolescents (10-19 ans).
- Femmes enceintes et allaitante.

Lorsque l'accès universel au TAR n'est pas disponible, l'OMS recommande d'initier le TAR prioritairement chez les patients ayant $CD4 \leq 350$ cellules/mm³ ou un stade clinique avancé ou sévère de la maladie (stade 3 ou 4), ainsi que les enfants < 2 ans.

4. Les données à prendre en considération lors de la prise en charge d'un patient infecté par le VIH :

Tableau XII: Données cliniques et paracliniques à recueillir à la prise en charge d'un patient infecté par le VIH [154].

Données de l'interrogatoire	- 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	Examen clinique complet, notamment : - poids - périmètre ombilical - tour de hanches - examen cutané et des muqueuses
Bilan paraclinique	Bilan paraclinique initial préthérapeutique de tout adulte infecté par le VIH - 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'identité/vigilance) - 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 Bilan complémentaire en fonction des populations - Chez les femmes : consultation gynécologique avec frottis cervicovaginal - Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatoses et/ou pathologie cervicale - 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) : - radiographie pulmonaire - Si $CD4 < 200/mm^3$: - sérologie toxoplasmose - Si $CD4 < 100/mm^3$: - sérologie toxoplasmose - dosage de l'antigène cryptocoque, - sérologie CMV et si sérologie positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil

Avant de commencer le traitement Il faut réaliser un test génotypique de résistance pour éviter les problèmes de toxicité médicamenteuse ainsi que l'émergence de résistances aux ARV.

Ce test doit être normalement réalisé, une fois le diagnostic du VIH est confirmé, et ce sont ses données qui orienteront le choix du premier traitement. Et il sera en outre renouveler au moment de l'initiation du traitement, en cas de possibles réexpositions. Ce test, permet aussi la détermination du sous-type de VIH-1. Si le TAR doit être débuté avant l'obtention des résultats du test génotypique de résistance, il est recommandé que cette première ligne de traitement soit basée sur un médicament avec une haute barrière génétique face aux résistances (par exemple, un IP/r, IP/c ou le DTG). Idéalement, avant de commencer un TAR, la CV et le taux de CD4 doivent être mesurés de nouveau afin de constituer des données de référence pour l'évaluation de la réponse au traitement.

5. Par quel TAR faut-il commencer ?

Les lignes de TAR : sont des combinaisons de schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de patients infectés par le VIH.

Est considéré comme schéma de première ligne tout schéma de première intention prescrit chez un sujet naïf de tout TAR. Toute substitution en cas d'intolérance par exemple est aussi considérée comme un schéma alternatif de première ligne. Son objectif est de rendre la CV plasmatique indétectable (< 50 copies/mL) au plus tard 6 mois après le début du traitement.

Au cours de cette période, des mesures intermédiaires de la CV sont réalisées pour s'assurer que cet objectif est susceptible d'être atteint :

- ✓ D'abord à un mois (M1), date à laquelle la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log₁₀ copies/ml.
- ✓ puis à 3 mois (M3), date à laquelle la CV doit être < 400 copies/mL.

Le non-respect de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage [155]. Actuellement plusieurs combinaisons issues de résultats d'essais thérapeutiques sont validées.

Est considéré comme schéma de deuxième ligne tout schéma prescrit après échec thérapeutique de 1^{ère} ligne [156].

6. Les schémas thérapeutiques préconisés par l'OMS :

6.1. Schémas de première intention :

- (02) INTI+ (01) INNTI

Ou

- (02) INTI+ (01) IP/r (/r = boosté par le ritonavir)

Avec l'usage de molécules moins toxiques et de combinaisons de TAR de dose fixe.

❖ Exemple de Schémas de 1^{ère} ligne pour le VIH- 1[156] :

- Il associe deux INTI et un INNTI :
- Tenofovir (TDF) +Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
- Les régimes alternatifs suivants sont possibles :
- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP).
- Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).
- Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP).
- Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV).

6.2. Schémas de 2ème ligne suivant proposé : [156]

Tableau XIII: Schémas de traitement 2ème ligne du VIH [156].

Schéma 1ère ligne	Schéma 2ème ligne	
	INTI	IP
TDF +3TC +EFV	AZT+3TC	LPV/r ou ATV/r
AZT + 3TC + EFV	TDF + 3TC	
ABC+ 3TC + EFV	TDF + 3TC AZT+ 3TC	

- La prise en charge des patients infectés par le VIH-2 ou co-infection VIH-1 et VIH-2 (ou patients infectés par le VIH-1 du groupe O) :
Le choix thérapeutique doit exclure les INNTI qui ne sont pas efficaces sur le VIH-2 ou sur le VIH-1 de groupe O.
- ❖ On utilisera les schémas thérapeutiques associant des INTI à un (IP/r) ou 3 INTI [156].
 - Le traitement préférentiel de première ligne est le suivant : [156]
 - ✓ Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r).
 - Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes:
 - ✓ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
 - ✓ Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + ATV/r ou
 - ✓ Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

6.3. Schémas de 3ème ligne recommandée :

Les patients en échec virologique de 2ème ligne doivent être gérés en fonction du résultat du test de génotype de résistance, si absence du génotypage, le staff proposerait : [156].

▪ Darunavir/r (DRV/r)+ 1INTI sensible (3TC) + Raltégravir (RAL) ou Dolutégravir(DTG)

7. Le traitement du VIH chez la femme enceinte/allaitant : [157]

Toutes les femmes exprimant un désir d'enfant doivent bénéficier d'une consultation préconceptionnelle, si possible avec leur conjoint.

La grossesse au cours de l'infection VIH est une grossesse à risque qui doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire.

➤ Chez la femme enceinte séropositive qui n'a pas encore été traitée :

Tableau XIV: Prise en charge de la femme enceinte séropositive qui n'a pas encore été traitée [158].

Femme enceinte VIH+ pas encore traitée

2 NUC		
Zidovudine + Lamivudine	Ténofovir + Emtricitabine	Abacavir + Lamivudine
Traitement classique, expérience et recul considérables Toxicité mitochondriale	Association privilégiée hors grossesse Moins de tox mitochondriale Effets à long terme d'exposition fœtale mal étudiés	HLA-B*5701 avant prescription d'Abacavir Effets indésirables chez le fœtus et l'enfant à long terme encore mal étudiés
+ 1 IP « boosté » par ritonavir		
Lopinavir	Atazanavir	Darunavir
Plus grande expérience et recul parmi les IP	Envisagée dans l'AMM	Moins de données grossesse Bonne tolérance hors grossesse

- Alternative : 2INTI + efavirenz à partir du 2e trimestre (mais très peu de données)
- Contre-indications :
 - efavirenz au premier trimestre (tératogénicité, données récentes)
 - Initiation de nevirapine pendant la grossesse (risque insuffisance hépatocellulaire)
- Données insuffisantes pour les autres molécules

Paradoxe : médicaments recommandés pour lesquels le risque de toxicité est connu (mais bénéfice/risque favorable), car on manque de recul sur les médicaments plus récents

Désir d'enfant et grossesse
Laurent Mandelbrot et le groupe d'experts

PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES PERSONNES
VIVANT AVEC LE VIH
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
RAPPORT 2013
Sous la direction du Pr Philippe Model
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

IL est recommandé de choisir un traitement pour la mère, qui soit le moins toxique pour le fœtus et donc, pas d'efavirenz, pas de névirapine débuté en cours de grossesse et il est essentiel, d'éviter les nouveaux médicaments dont on ignore la tératogénicité.

- L'association recommandée est :

Deux INTI (tenofovir + emtricitabine ou abacavir + lamivudine ou zidovudine + lamivudine) avec un IP (lopinavir, atazanavir, darunavir).

En effet la zidovudine suscite le plus grand intérêt dans les études actuelles, car elle peut exposer le nouveau né, à un risque de toxicité mitochondriale, pouvant être responsable de troubles neurologiques et de cardiopathies. Concernant le tenofovir, il n'y a pas encore de données précises sur son impact sur la formation des os ainsi que sur la fonction rénale.

Pour les femmes qui présentaient une CV élevée en fin de grossesse, il a été prouvé que l'utilisation du raltégravir leur a été bénéfique.

Les enfants exposés aux ARV, ne présentent pas un risque plus élevé de retard de croissance intra-utérin. Tandis que les femmes exposées à des multithérapies courent un risque plus élevé d'accouchement prématuré.

La zidovudine est la molécule la plus étudiée. Il existe un risque de toxicité mitochondriale chez le nouveau-né exposé, à type de cardiopathies ou de troubles neurologiques. En ce qui concerne le tenofovir, il n'y a pas encore des données exactes sur son impact, sur la fonction rénale et sur la formation osseuse, chez les nouveaux- nés exposés.

Le raltégravir a été utilisé avec succès chez les femmes ayant une CV élevée en fin de grossesse. La TME est réduite grâce au temps passé sans réplication virale au cours de la grossesse, induisant ainsi une diminution de la CV.

L'accouchement par voie basse est recommandé en cas d'absence d'indication obstétricale et si la CV de la mère est < 400 copies/ml.

Le taux actuel de transmission du VIH de la mère à l'enfant est de 0,5%. Les échecs actuels sont surtout des échecs de prise en charge plus que des échecs au traitement. L'allaitement reste contre-indiqué. La contraception du post partum doit être évoquée dès la naissance. [157]

➤ Chez la femme enceinte déjà traitée par le VIH :

Le traitement est maintenu sauf s'il contenait de l'efavirenz, incompatible avec la grossesse. Dans ce cas, ce médicament est remplacé par un autre.

8. Le traitement du VIH Chez l'enfant :

Tableau XV: Traitement VIH chez l'enfant.

Enfants	2 INTI + LPV/r	Si âgé de moins de 3 ans: 2 INTI + RAL	DTG + 2 INTI
		Si âgé de plus de 3 ans: 2 INTI + EFV ou RAL	DRV/r + 2 INTI DRV/r + DTG ± 1-2 INTI
	2 INTI + EFV	2 INTI + ATV/r ou LPV/r	

9. En cas d'échec de traitement :

➤ Recours au génotypage du virus (déjà fait en bilan initial) :

- Permettant de mettre en évidence les résistances virales (mutations).
- Afin de construire le schéma thérapeutique le plus efficace possible.

➤ Recours aux dosages pharmacologiques des ARV :

- Identification des malabsorptions, interactions médicamenteuses, moindre observance...
- Adaptations des posologies si effets indésirables ou concentrations inadéquates.

10. Effets indésirables des TAR :

L'administration au long cours des TAR entraîne des effets indésirables qui peuvent même compromettre la vie du patient. Ces effets secondaires qui peuvent être immédiats ou apparaître à court et long terme.

On peut distinguer les effets toxiques propres des ARV (toxicité mitochondriale, troubles du métabolisme glucido-lipidique et la réaction d'hypersensibilité) et les effets indirects des associations des ARV avec d'autre type de médicament (accidents cardiovasculaires liés aux troubles métaboliques) [159].

Cette toxicité peut nuire à l'efficacité des traitements et altérer la qualité de vie des patients et engendrer même leur mort. Et pour y remédier de nouvelles stratégies thérapeutiques sont mises au point :

- Le délai de mise en route des traitements ;
- Le débat sur les traitements séquentiels ;
- La prise en compte dans les choix thérapeutiques non seulement de l'histoire << virale >> mais aussi les antécédents métaboliques et de ces facteurs de risque cardiovasculaire du patient [160,161].

On distingue :

- ✓ Les effets indésirables digestifs ;
- ✓ Les effets indésirables cutaneo muqueux ;
- ✓ Les effets indésirables neurologiques ;
- ✓ Les effets indésirables hématologiques ;
- ✓ Les effets indésirables néphro-Urologiques ;
- ✓ Les effets indésirables métaboliques ;
- ✓ Les atteintes osseuses.

10.1. Effets indésirables digestifs :

Ils sont les plus fréquents et précoces [161,162].

- Nausées et vomissements : tous les ARV peuvent entraîner les nausées et vomissements.

- Conduite à tenir :

Eliminer d'abord d'autres causes de nausées et vomissements ; Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement ; Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus d'un mois.

- Diarrhée : le Ritonavir et la DDI sont les plus incriminés.

- Conduites à tenir :

Eliminer d'abord d'autres causes de diarrhée ; Si les troubles sont mineurs, maintenir le traitement ; Changer les molécules incriminées si les troubles sont graves ou mineurs persistants plus de 6 selles par jour.

- Douleurs abdominales : peuvent être dues à une pancréatite.

Les médicaments en cause sont : la DDI, le ritonavir, la d4T et la DDC. Sa mortalité reste très élevée. Certains facteurs prédisposent à la survenue de cette pancréatite (alcool, tabac, antécédents de pancréatite, obésité, certains médicaments).

- Conduite à tenir : changer la ou les molécules incriminées.

- Hépatite médicamenteuse : les molécules les plus incriminées sont la névirapine, l'éfavirenz, l'Abacavir et l'indinavir.

- Conduite à tenir : arrêter la ou les molécules et interdiction de les réintroduire.

10.2. Effets indésirables cutané-muqueux :

- Sécheresse de la peau et des muqueuses : Elle est très fréquente avec le traitement comportant l'IDV.
 - Conduite à tenir : maintenir une hydratation suffisante.
- Syndrome d'hypersensibilité :

il peut être modéré (six à huit semaines) et généralement les premiers signes surviennent dans les 11 jours du début du traitement il est marqué par un rash cutané dans 70 % des cas, une éruption maculo-papuleuse, une fièvre (39-40), une fatigue, un malaise, des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales et une diarrhée, une atteinte des muqueuses (conjonctive, muqueuse buccale, œdème laryngé avec dyspnée). Parfois il est grave et se traduit par le syndrome de Lyell.

Les médicaments les plus incriminés sont : la névirapine, l'efavirenz, l'abacavir

- Conduite à tenir : impose un arrêter immédiat du traitement et interdiction de les réintroduire [161,162]. la réintroduction du médicament est fatale, le malade meurt. Pas d'effet préventif ni curatif des anti-histaminiques ni de la corticothérapie.

10.3. Effets indésirables neurologiques :

Surviennent en général les premiers jours puis s'estompe. Les facteurs de risque sont: la fragilité psychique, dépression et susceptibilité génétique

- Les manifestations centrales : elles sont à type de vertiges, trouble du sommeil, cauchemars, altération de la concentration et de la mémoire, hallucinations. Ils sont dus le plus souvent à l'efavirenz.

- Conduite à tenir : dans les cas mineurs, il faut continuer le traitement sous surveillance. Ces effets dépassent rarement les quatre premières semaines. L'arrêt du traitement s'impose dans les cas sévères.
- Neuropathies périphériques : elles sont souvent fréquentes entre le 2ème et le 6ème mois du traitement et peuvent persister et devenir invalidantes. Elles sont sensitivomotrices ascendantes, symétriques. La d4T, la DDI et la DDC en sont les plus grandes pourvoyeuses.
- Conduite à tenir : substitution des médicaments en cause par d'autres en fonctions du schéma thérapeutique.

10.4. Effets indésirables hématologiques :

Tous les éléments figurés du sang peut être atteints. Ils sont dose et durée dépendantes (4 à 6 premières semaines). Ils se manifestent en général par :

- Une anémie centrale macrocytaire (AZT) ou périphérique (IDV) ;
- Une leuco neutropénie après 12 à 24 semaines (AZT) ;
- Thrombopénie (AZT) ;
- Une hémolyse (IDV).
- Conduite à tenir : arrêter le médicament incriminé. La transfusion est recommandée dans les cas sévères [162,163].

10.5. Effets indésirables néphro-Urologiques :

- Lithiase urinaire : elle est surtout favorisée par les IP (Indinavir)
Cliniquement on note une douleur du flanc, une hématurie et plus tard une insuffisance rénale (IR).
- Conduites à tenir : boire en moyenne 1,5L d'eau par jour et acidifier les urines.
- Néphrite interstitielle : elle peut être induite par l'AZT.

10.6. Effets indésirables métaboliques :

Anomalie de la répartition des graisses. Ils apparaissent en général après plusieurs mois de traitement.

- Lipodystrophie : Les médicaments responsables sont les IP, d4T, L'AZT et la DDI. Les atteintes ne sont pas influencées par les règles hygiéno-diététiques. Elle semble rare chez la race noire. Il y a deux formes cliniques :
 - Lipoatrophie : atrophie du visage, des fesses et des membres.
 - Lipohypertrophie : abdomen, dos, sein, viscères.
- Conduite à tenir : Remplacer l'IP par la NVP ou l'ABC en cas d'hypertrophie ; Remplacer d4T par ABC en cas d'hypertrophie ; Chirurgie esthétique ;
- Troubles glucidiques : Les IP sont les plus incriminés. Ils associent une intolérance au glucose, un hyperinsulinisme et un diabète secondaire dans 10% des cas.
- Conduite à tenir : elle est identique à celle du diabète sans VIH.

- Troubles lipidiques : Ils se manifestent par une élévation du taux de triglycérides et du cholestérol total. Les molécules incriminées sont les IP, d'où le dosage du taux des lipides avant inclusion et une fois par an sous IP. S'il y a un facteur de risque (HTA, diabète, sédentarité, obésité, tabagisme) il faut faire le bilan lipidique tous les six mois.
 - Conduite à tenir : Adopter un régime hypocalorique et associer les fibrates ; Faire de l'exercice physique ; Eviter le tabac et l'alcool [164].
- L'acidose lactique : Elle est une complication rare mais extrêmement sévère des traitements par les INRT [163]. Elle est une altération du catabolisme glucidique vers l'acide lactique par obstruction du cycle de Krebs. C'est une réaction à long terme, Essentiellement due aux INRTs, Risque très élevé chez la femme enceinte. Elle se présente cliniquement par : une fatigabilité intense et rapide, des troubles intestinaux, des douleurs musculaires, une dyspnée chez un patient qui était antérieurement stable, et ne perte de poids sur le plan biologique on retrouve une élévation de : CPK, LDH, ALAT.
 - Conduite à tenir : Il faut arrêter le traitement et transférer le malade en USI pour un traitement symptomatique.

10.7. Atteintes osseuses :

- Une ostéoporose dont la prévalence chez patients séropositifs est supérieure à celle de la population générale.
- Conduites à tenir : Apporter du calcium ; Lutter contre la dénutrition ; Faire une activité physique raisonnable. [165]

11. Comment optimiser l'efficacité du traitement contre le VIH ?

Pour prévenir l'apparition de VIH résistant aux ARV, il est indispensable que deux conditions soient réunies :

- Une CV la plus faible possible, idéalement indétectable.
- Des concentrations sanguines d'ARV toujours supérieures à la concentration minimale efficace contre le VIH.

Cette dernière condition peut être obtenue en respectant rigoureusement les conseils de prise pour chaque médicament : heure de prise, avec ou sans nourriture, dosage, etc. Chaque oubli de prise augmente le risque d'apparition de VIH résistant et il est important de mettre tout en œuvre pour éviter ces oublis. Dans les services hospitaliers, des séances d'éducation thérapeutique sont proposées aux patients pour les aider à prendre leur traitement régulièrement, jour après jour [166].

12. Observance du traitement :

L'observance peut être définie comme « le degré d'adéquation entre le comportement du patient en terme de prise de médicament, et les prescriptions et recommandations médicales » [167]. Elle est essentielle pour atteindre et maintenir une CV indétectable. Et elle constitue avec l'absence de TAR antérieur les principaux facteurs du succès du TAR [168,169], élément fondamental de la

riposte à l'infection par le VIH [170]. Une observance du traitement de 95% est nécessaire [171,172] pour atteindre les objectifs thérapeutiques qui sont: prolonger la vie, diminuer la fréquence des affections opportunistes, arrêter ou ralentir rapidement et durablement la réplication virale, restaurer ou améliorer l'immunité de la personne infectée [173,174].

La non-observance du TAR peut se solder par des résultats défavorables, notamment l'échec du traitement, ce qui peut accroître les taux de morbidité et de mortalité. De plus, la non-observance peut causer la résistance aux médicaments.

Dans la littérature, la mesure de l'observance est le plus souvent basée sur des questionnaires destinés à évaluer l'observance des patients au cours des derniers jours. Des questionnaires ciblant les prescripteurs ont aussi été utilisés; toutefois, leur fiabilité s'est avérée limitée [175]. L'observance a également été appréciée par le carnet de dénombrement des comprimés, les piluliers électroniques sont très souvent utilisés dans des études pilotes, en particulier lorsque le nombre de patients n'est pas important.

Enfin, le taux de renouvellement des ordonnances est apparu être un bon indicateur d'observance, sensible à la durée ou la complexité du TAR [176].

Les facteurs pouvant influencer sur l'observance sont nombreux.

Parmi lesquels on peut évoquer : l'oubli, la rupture de stock, l'occupation, le respect des heures de prise, le fait d'être vu consommant des médicaments, l'importance du nombre de médicaments.

13. Émergences de résistances virales :

La résistance aux ARV implique que des ARV spécifiques seront moins efficaces.

Elle est la conséquence de l'accumulation de mutations spécifiques sur les gènes du VIH. Ce qui confère aux virus mutants un avantage sélectif par rapport aux souches sauvages du VIH (souches virales non mutées).

Il s'agit de :

- Modifications au niveau de la cible moléculaire de l'ARV (Ex : RT, protéase, Intégrase).
- Modifications au niveau d'autres protéines virales qui interfèrent indirectement avec l'activité de la molécule ARV (ex : gène gag/ Résistance aux IP)

Il existe deux catégories de personnes affectées par la résistance du VIH : les patients naïfs (n'ayant jamais reçu de traitement) qui ont été infectés par un virus déjà résistant et les personnes ayant pris un traitement, mais de façon discontinue (problèmes d'observance, ruptures d'approvisionnement, mères traitées autrefois en prévention de la transmission materno-fœtale avec arrêt des ARV après la naissance, chez lesquelles le virus est devenu résistant à cause des interruptions de traitement. Et par conséquent, la réplication du virus ne sera plus inhibée par les doses anciennes qui étaient habituellement efficaces. Ces erreurs mutationnelles, sont essentiellement le fait de la TI lors des étapes de la réplication aboutissant à l'émergence de résistances.

Trois principaux groupes d'ARV, développés sur la base des séquences génomiques de la TI et de la protéase (PR) de sous-type B du VIH-1, sont actuellement utilisés en clinique [176]. Il s'agit des INTI, des INNTI et des IP. Les INTI, qui entrent en compétition avec les nucléosides naturels, empêchent l'élongation de la chaîne d'ADN [178,179]. Les INNTI agissent comme antagonistes non compétitifs en se liant à une région hydrophobe adjacente au site catalytique de la TI [180,181]. Les IP sont de puissants ARV qui inhibent l'activité protéolytique de la PR en s'attachant à son site actif [182].

La sélection de mutations de résistance est liée à plusieurs déterminants : les facteurs pharmacologiques (concentrations plasmatiques sous-optimales d'ARV consécutives à des difficultés d'observance ou à des interactions médicamenteuses) ; la puissance du TAR et la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents ARV (nombre de mutations virales qui permet au virus d'être résistant) [183].

L'utilisation à grande échelle des HAART a permis d'améliorer la survie des personnes infectées en diminuant la réplication virale et en freinant l'émergence de souches résistantes contrairement aux mono- ou aux bithérapies dont l'impact sur l'émergence rapide de mutations de résistance compromet l'efficacité des HAART ultérieure [184, 185,186].

Bien que les HAART conduisent à une baisse significative de la CV chez les patients traités, l'apparition de mutations de résistance n'est pas exclue [187].

La résistance à un médicament peut entraîner une résistance croisée aux autres médicaments de la même classe, même s'ils ne sont jamais pris auparavant. (Par exemple, mentionnons que la résistance croisée est très courante dans la classe des analogues non nucléosidiques; ainsi, si le virus est résistant à la névirapine, il le sera sans doute aussi à l'éfavirenz, et l'inverse.) Justifiant le passage à une quadri voire pentathérapie. Cette résistance croisée concerne surtout les INTI, les INNTI et les IP.

14. Les tests de résistance aux ARV :

Pour déterminer quels médicaments seront moins efficaces, les prestataires de soins de santé peuvent effectuer un test de résistance. Deux types de tests de résistance sont disponibles :

➤ Le test phénotypique :

Repose sur la détermination de la concentration de produit actif nécessaire pour inhiber la réplication virale de 50 % ou 90 %. La résistance phénotypique est mesurée en comparant la valeur de la concentration inhibitrice (CI) des isolats viraux testés à celle d'isolats de souche sauvage. Ainsi une valeur élevée de la CI reflète une perte de sensibilité du virus vis-à-vis de tel ou tel agent ARV [188].

➤ Le test génotypique :

Est fondé sur l'analyse des séquences du gène de la PR et de la TI. La résistance génotypique reflète la présence de mutations à l'origine de résistances phénotypiques ou cliniques [189].

Il existe généralement une corrélation entre le nombre de mutations associées à la résistance aux différents médicaments et l'augmentation de la CI_{50} . La résistance à un ARV dépend de la présence de mutations majeures ou

mineures. Une mutation majeure est celle dont l'unique présence induit un niveau de résistance élevé à un ARV donné. Dans le cas des mutations mineures, l'accumulation de plusieurs substitutions secondaires est nécessaire pour observer un phénotype de résistance élevé.

15. Échec thérapeutique :

L'efficacité thérapeutique des ARV à long terme est variable. Les contraintes de ces traitements, qui doivent être pris de manière quotidienne, à heure fixe, génèrent souvent, au fil du temps, des écarts d'observance et des interruptions, qui favorisent le développement de résistances du virus aux médicaments. Ces résistances diminuent l'efficacité des ARV et sont responsables des échecs thérapeutiques.

L'échec thérapeutique regroupe différentes situations :

➤ Échec virologique :

L'échec virologique constitue la situation la plus fréquemment rencontrée.

Il se définit comme la persistance d'une CV > 50 copies/ml au-delà de 6 mois après l'instauration du traitement [190].

Le rebond virologique se définit comme une CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs [190].

➤ Échec immunologique :

Il est défini chez les adultes et les adolescents par le taux de LTCD4 inférieur à 250 cellules/mm³ après un échec clinique documenté ou un taux de LTCD4 en dessous de 100 cellules/mm³ après 6 mois de traitement bien conduit [191].

➤ Échec clinique :

Il se caractérise par la survenue ou la récurrence d'une affection témoin d'une immunodépression sévère après 6 mois de traitement bien conduit [191].

16. Nouvelles stratégie thérapeutique :

16.1. Une nouvelle molécule aux multiples facettes le TAF :

Le ténofovir alafénamide (TAF) est une prodrogue du ténofovir diphosphate qui a la particularité d'avoir une concentration beaucoup moins importante que sa forme disoproxil fumarate (TDF) ; 25 mg de TAF vs 300 mg de TDF montrent une diminution de l'exposition plasmatique au ténofovir de 86 % avec le TAF, [192] avec une concentration intracellulaire de ténofovir 7 fois plus importante. Plusieurs études ont démontré une efficacité comparable entre le ténofovir diphosphate et sa prodrogue, le TAF. Une réduction des effets indésirables rénaux et osseux est le principal bénéfice attendu, en comparaison avec le TDF qu'il est appelé à remplacer.

Le tableau XVI compare les caractéristiques des deux molécules. Compte tenu de son utilisation dans le traitement du VIH, chez des patients coïnfectés par l'hépatite B, mais également de son utilisation potentielle dans la prévention du VIH via la PrEP.

Tableau XVI : Comparaison ténofovir alafénamide et ténofovir disoproxil fumarate [193].

*Remboursé pour le traitement du VHB; EFV: efavirenz; EVG: elvitégravir; c: cobicistat; FTC: emtricitabine; RPV: rilpivirine; TAF: ténofovir alafénamide; TDF: ténofovir disoproxil fumarate; ↑ : augmentation; ↓ : diminution; TFG: taux de filtration glomérulaire.		
	Ténofovir alafénamide (TAF)	Ténofovir disoproxil fumarate (TDF)
Néphrotoxicité	Amélioration des paramètres biologiques dans les essais comparatifs: • ↑ TFG de 4 ml/min à 48 semaines de traitement vs TDF ⁷ • ↓ ratio protéine/créatinine de 20 et 28% respectivement aux semaines 48 et 96 vs TDF ⁸	• Tubulopathies proximales • Protéinuries de bas poids moléculaire, insuffisance rénale
Toxicité osseuse	Augmentation de la densité minérale osseuse de 1,75 et 2,57% aux semaines 48 et 96 vs TDF ⁸	Diminution de la densité minérale osseuse
Activité/indication	VIH (traitement), hépatite B (traitement)	VIH (traitement et prévention), hépatite B (traitement)
Interactions médicamenteuses	• Carbamazépine, oxcarbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • Rifampicine, rifabutine, rifapentine • Millepertuis • Itraconazole, kétoconazole	• Lédipasvir/(sofosbuvir) • AINS (interaction pharmacodynamique: risque d'augmentation de la néphrotoxicité)
Contre-indications absolues	Pas de contre-indication formelle hormis l'hypersensibilité	• Clairance de la créatinine < 10 ml/min • Dialyse
Précautions	Non recommandé pour des clairances < 30 ml/min chez les patients non dialysés	Non recommandé pour des clairances < 30 ml/min
Formulations disponibles (prix/mois)	• Vemlidy (TAF) 25 mg* (532 CHF) (VHB uniquement) • Descovy (TAF/FTC) 200/10 mg (791 CHF) • Descovy (TAF/FTC) 200/25 mg (791 CHF) • Genvoya (TAF/FTC/EVG/c) (1335 CHF)	• Viread (TDF) 245 mg (550 CHF) • Truvada (TDF/FTC) (899 CHF) • Atripla (TDF/FTC/EFV) (1260 CHF) • Eviplera (TDF/FTC/RPV) (1198 CHF) • Stribild (TDF/FTC/EVG/c) (1423 CHF)

16.2. L'allègement thérapeutique :

Les TAR permettent de maintenir sous contrôle le virus du VIH lorsque l'infection est détectée avant un stade avancé. Cependant, ils doivent être administrés quotidiennement, avec les effets secondaires potentiels et les contraintes qui y sont associés qui mettent en péril aussi la bonne observance du traitement. Ce qui rend nécessaire de nouvelles stratégies de traitement médicamenteux. La découverte des TAR, a beaucoup évolué au fil des années en commençant par la découverte de l'AZT, en passant par l'utilisation des trithérapies quotidiennes et en arrivant jusqu'à l'allègement thérapeutique. L'avenir proche de la prise en charge du VIH s'inscrit dans ces allègements thérapeutiques. Plusieurs essais cliniques portant sur ce concept ont été menés ces dernières années en France [194].

Cet allègement peut passer par une diminution de la dose du principe actif contenu dans le médicament (essai Darulight [195]). Il peut également passer par une diminution du nombre de jour de prise du traitement (QUATUOR ANRS-170 [16]). Les traitements peuvent aussi être allégés en utilisant une monothérapie ou une bithérapie au lieu d'une trithérapie. Parmi les études pilotes en terme d'allègement, il y a l'ANRS qui s'intéresse à cet allègement pour les patients en succès virologique sous trithérapie, et ne présentant aucune résistance.

16.2.1. Diminution de la dose du principe actif contenu dans le médicament :

Plusieurs axes ont été explorés pour la réduction des dosages, testée pour la zidovudine, [196] l'éfavirenz, [197] l'atazanavir, [198] ou encore le darunavir (DRV) dans l'essai ANRS 165 DARULIGHT), [199] semble efficace tout en diminuant les effets secondaires.

➤ Réduction de dose du DRV : Essai ANRS 165 DARULIGHT : [200]

Le but de l'essai était d'évaluer chez des personnes infectées par le VIH-1 ayant une CV <50 copies/mL sous une trithérapie comportant du DRV associé au ritonavir (RTV) en une prise par jour à la dose de 800mg/100mg, la capacité de la réduction de dose du DRV à la dose de 400 mg à maintenir une CV $\leq$ à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement.

L'essai a débuté en mars 2015, s'est terminé en octobre 2016. 113 patient(e)s sélectionné(e)s, 100 ont participé (78 hommes et 22 femmes) dans 13 centres français.

▪Quels sont les résultats ?

Le taux de succès de l'essai est de 91,6% (87 succès sur 95) ce qui est supérieur au taux prévu de 80%. Cette réduction de dose à 400 mg/j de DRV permet de maintenir la CV ≤ 50 copies/ml pendant les 48 semaines de traitement chez une large majorité de patients. La dose de RTV reste inchangée. Une sous-étude pharmacocinétique a été réalisée. Il n'a pas été constaté de diminution significative des concentrations plasmatiques du DRV au cours du traitement.

▪Quelles sont les perspectives ?

Il s'agit d'une première étape. Une autre étude actuellement en cours en Afrique du Sud devrait confirmer ces résultats dans le cadre d'un essai comparatif de grande taille.

En attendant ces résultats, il reste préférable de considérer la réduction de dose comme encore non validée.

16.2.2. Diminution du nombre de jour de prise du traitement (QUATUOR) ou 4 jours sur 7 :

Des essais pilotes ont testé des combinaisons de trithérapie prises 5 jours sur 7 [201] ou même 4 jours sur 7 [202,203]. Toutes ces études pilotes ont montré des résultats encourageants.

➤ Essai ANRSs-QUATUOR :

L'essai de phase III ouvert, multicentrique, prospectif, randomisé (ANRS 170-QUATUOR) a démontré à S48, la non-infériorité d'une trithérapie 4/7 jours versus une trithérapie de 7/7 jours chez 636 patients bien contrôlés sous un traitement comprenant un InSTI, un INNTI, ou un IP. Ce nouvel essai fait suite aux résultats encourageants (communiqué ANRS juillet 2016) de l'essai ANRS

162 4D qui a pu montrer qu' une trithérapie ARV de maintenance thérapeutique prise seulement 4 jours dans la semaine au lieu de 7 a permis de maintenir une CV < 50 copies chez 96 des 100 patients de l'étude ANRS 162-4D [204].

16.2.3. Réduire le nombre de molécules :

Les traitements peuvent aussi être allégés en utilisant une monothérapie ou une bithérapie au lieu d'une trithérapie.

L'étude pilote MONODO, [17] conduite au sein de l'unité VIH des Hôpitaux universitaires de Genève, a testé une monothérapie de dolutégravir (DTG) chez des patients avec une réponse virologique complète et sans échec antérieur. Elle n'a montré aucun échec virologique à 24 semaines chez huit patients ; la durée limitée du suivi à 24 semaines ne permet pas d'écarter le risque d'échec virologique plus tardif comme constaté dans d'autres études de monothérapie. [205] Les études de monothérapie par DTG ont montré des rebonds de la CV pouvant conduire à l'apparition de résistances. L'existence d'une mutation M184I/V pourrait prévenir l'apparition de celles-ci. [206]

Les bithérapies, sont le plus souvent à base d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) et de lamivudine/emtricitabine, et elles sont actuellement testées dans de larges essais cliniques tant chez des patients initiant un traitement, que pour les traitements d'entretien pour des patients expérimentés.

L'étude SIMPL'HIV [207] est une étude multicentrique actuellement réalisée en Suisse, initiée en mai 2017 en collaboration avec sept centres de la cohorte Suisse (Swiss HIV Cohort Study : SHCS) qui compare notamment l'efficacité d'un changement (switch) vers une bithérapie avec la combinaison dolutégravir-emtricitabine par rapport à une trithérapie standard chez des patients déjà traités.

D'autres études ont étudié des combinaisons un peu différentes, mais toujours en bithérapie. Les principales études de phase III (toutes avec des sponsors industriels) par exemple l'étude SWORD, [20] ont testé la bithérapie dolutégravir-rilpivirine (DTG/ RPV) en traitement d'entretien et montré sa non-infériorité par rapport aux tri/quadrithérapies. Les études LATTE [21] et

LATTE-2 [22] ont montré l'efficacité de la bithérapie cabotégravir-rilpivirine (CBG- RPV) respectivement per os et sous forme injectable, administrée chaque mois ou tous les deux mois, également en traitement d'entretien.

Le CBG suscite beaucoup d'espoir, car ce nouvel inhibiteur de l'intégrase a une longue demi-vie et sa formulation est constituée de nanoparticules permettant une administration à des intervalles prolongés en injections. [18]Buzzi et coll. [19] ont effectué une méta-analyse qui a pu montrer que la bithérapie à base de DTG était associée à un faible risque d'échec virologique et qu'elle devait être préférée à la prescription d'une monothérapie de DTG.

La bithérapie à base d'INI est donc une stratégie prometteuse ; d'ailleurs la FDA a très récemment validé l'utilisation de DTG et RPV en bithérapie chez des patients en traitement de maintenance.

Concernant l'ANRS, deux essais thérapeutiques tentent de déterminer s'il est possible de maintenir un succès thérapeutique lorsque les patients passent d'une trithérapie à une bithérapie.

➤ L'essai ANRS 163 ETRAL :

Évalue la capacité d'une bithérapie (associant raltégravir/étravirine) (RAL/ETV) à maintenir le succès virologique jusqu'à 48 semaines chez des patients infectés par le VIH-1 recevant en premier lieu une trithérapie [208].

L'essai a débuté en janvier 2015 et s'est terminé en avril 2018.

165 participant(e)s ont été inclus(e)s (117 hommes et 48 femmes) dans 17 centres en France et 3 en Espagne. Le diagnostic de découverte du VIH datait de 1995 en médiane. Moyenne d'âge de 52 ans (le plus jeune de 45 ans et le plus âgé de 84 ans). La charge virale contrôlée (< 50 copies/ml) depuis 6,9 ans en médiane. Un nadir de CD4 (la valeur de CD4 la plus basse atteinte par une patiente dans l'historique de sa maladie) de 200 cellules/ml et 22% des participantEs ont présenté dans le passé une infection classant Sida. [209]

▪ Quels sont les résultats de l'essai ?

L'essai a montré que la bithérapie RAL+ ETV permet de maintenir une CV contrôlée chez les participants de 45 ans et plus avec bénéfices sur les paramètres métaboliques et inflammatoires

L'efficacité virale a été maintenue chez 99,4% des participant(e)s après 1 an et 98,7% après 2 ans. Seulement 2 échecs virologiques ont été observés au cours de l'essai. Aucune résistance aux traitements du groupe des INI n'a été détectée, en revanche une sélection de mutation conférant à une résistance à l'ETV chez l'un des participants a été retrouvée et cette même mutation étaient déjà présente chez un autre patient avant le début de l'étude, mais n'avait pas été détectée dans son historique médical. Le traitement de ces 2 patients a été modifié en conséquence.

Après 24 mois de bithérapie RAL+ ETV, l'essai a montré une amélioration du bilan lipidique sanguin ainsi qu'une augmentation du ratio CD4/CD8 et une diminution de certains marqueurs d'inflammation [209].

- Quelles sont les perspectives ? [209]

Cet essai valide la bithérapie RAL+ ETV qui est une association efficace et sûre chez des personnes âgées de 45 ans et plus, infectées par le VIH-1 et traitées par des ARV depuis de nombreuses années. Elle génère également un bénéfice au niveau inflammatoire, immunitaire, des lipides et de l'os.

- L'essai ANRS 167 LAMIDOL :

Évalue l'efficacité virologique d'une bithérapie par dolutégravir et lamivudine (DTG et 3TC) chez des participants infectés par le VIH-1 en succès virologique sous trithérapie.

Cette étude, menée depuis 2015 a mis en évidence qu'une bithérapie DTG et 3TC maintenait la suppression virologique chez les patients ayant préalablement suivi une trithérapie, plus lourde à supporter.

Une sous-étude virologique et pharmacologique de l'essai ANRS 167 LAMIDOL ciblait le compartiment génital masculin afin d'étudier les réservoirs et d'évaluer s'il y avait un risque de transmission. La CV et les concentrations de DTG et de 3TC dans le plasma et dans le liquide séminal -deux compartiments dans lesquels les TAR se diffusent de manière hétérogène- ont été mesurées chez 18 patients à J0 (ils étaient alors sous trithérapie à base de DTG) et S24 de la bithérapie DTG + 3TC.

Les concentrations de DTG étaient en médiane 10 fois plus faibles dans le liquide séminal que dans le plasma. L'ARN VIH (qui permet de quantifier la charge de virus) a été détecté chez 1 des 18 patients à J0 de la bithérapie et chez 2 patients à S24 de la bithérapie. Les concentrations séminales de DTG étaient adéquates chez 2 de ces 3 patients et aucun n'a présenté de blips (présence transitoire de faible amplitude du virus dans le sang) ou d'échec.

Ainsi, ces résultats montrent que la détection d'ARN VIH survient en proportion similaire sous trithérapie et bithérapie DTG + 3TC, cette dernière conférant un même bénéfice que la trithérapie en termes de prévention de la transmission. [210]

❖ Alléger le traitement chez la femme enceinte : [208]

En France, pendant la grossesse, il est recommandé d'administrer à la future mère une trithérapie comprenant un IP. Plusieurs études ont toutefois montré qu'il existait des risques élevés de prématurité, d'anomalies cardiaques chez l'enfant et de toxicité pour la mère, induits par le traitement. L'allègement thérapeutique représente une voie à explorer pour en limiter la survenue.

➤ L'essai ANRS 168 Monogest :

Qui est toujours en cours d'évaluation, il cherche à montrer si un traitement sans IP permettrait de limiter les risques de toxicité pour l'enfant tout en permettant d'éviter la transmission de la mère à l'enfant.

- L'objectif principal de l'essai :
 - Estimer la proportion de femmes accouchant avec une

CV <50 copies/mL sous monothérapie de Darunavir /r maintenue jusqu'à l'accouchement.

- Les objectifs secondaires :
 - Estimer la proportion de changements de traitement pour inefficacité virologique, pour intolérance ou une autre cause.
 - Décrire la tolérance clinique et biologique pour la mère et le nouveau né.
 - Estimer la proportion de femmes ayant une CV < 50 copies/Ml en intention de traiter.
- Traitement :
 - Darunavir 600mg + ritonavir 2 fois par jour (DRV/r) en monothérapie.

Si le traitement durant la grossesse comporte le DRV/r, à l'inclusion la patiente passera directement au traitement de l'essai en monothérapie. Sinon la tolérance au DRV/r sera évaluée sur 2 semaines en association avec les INTI du traitement initial. Si celle-ci est satisfaisante les INTI seront arrêtés.

–Monothérapie par Névirapine pour le nouveau-né.

Evaluation :

–Critères d'évaluation principal : Proportion de succès virologique à l'accouchement, défini par une CV < 50 copies/mL sous monothérapie de DRV /r à l'accouchement sans modification de traitement pour échec virologique.

16.3. Traitements à longue durée d'action :

Parmi les nouvelles Stratégies thérapeutiques, il y a les traitements à longue durée d'action, qui permettent aux patients une prise mensuelle du traitement au lieu du traitement quotidien pesant. Les deux essais de la phase 3 (ATLAS) et (FLAIR) ont pu prouver l'efficacité de cette bithérapie injectable mensuelle, versus une trithérapie quotidienne par VO pendant 48 semaines.

L'efficacité de l'association par voie orale, CBG (Vocabria, laboratoire ViiV Healthcare) et RPV (Rekambys, laboratoire Janssen) a été démontrée dans l'étude Latte-1. Les données de Latte-2 ont permis de mettre en place l'évaluation du schéma CBG + RPV sous sa forme injectable à libération prolongée (une injection IM toutes les quatre ou huit semaines). L'efficacité de ce schéma de traitement injectable a, par ailleurs, été démontrée dans les essais Flair (personnes n'ayant jamais pris de traitements anti-VIH) et Atlas (personnes ayant déjà pris des traitements anti-VIH)

❖ L'essai Flair :

Cet essai clinique évalue la non-infériorité, en traitement d'initiation, d'une bithérapie mensuelle injectable associant le CBG et la RPV par rapport à une trithérapie traditionnelle. Les 566 participants à l'étude ont d'abord été mis sous trithérapie durant vingt semaines afin de faire diminuer leur CV.

Puis ils ont été séparés en deux groupes, comme pour l'essai Atlas. Les résultats à 48 semaines montrent la non-infériorité de la bithérapie (93,6 % des participants avec une CV indétectable) par rapport à la trithérapie (93,3 % des participants avec une CV indétectable) à induire une suppression de la CV. Une très faible fréquence des participants (environ 1 %) présentait un échec virologique au traitement (trois dans chaque groupe). Dans le groupe sous bithérapie, les mutations identifiées étaient associées à la résistance aux INNTI, ce qui n'est pas le cas pour ceux du groupe sous trithérapie. Le nouveau traitement est bien toléré par les participants, avec seulement 6,4 % d'entre eux ayant rapporté des effets indésirables sévères et 3,2 % ayant quitté l'essai. Des douleurs au site d'injection furent reportées chez 86 % des participants, mais elles étaient d'intensité faible à modérée [211].

❖ L'essai Atlas :

Les investigateurs ont noté dans cet essai que le niveau de médicament était maintenu dans le corps pendant plus d'un mois les incitant à évaluer une administration tous les deux mois via l'essai de phase 3 ATLAS-2M. Cet essai évalue la non infériorité en traitement de maintien, de la bithérapie injectable administrée tous les deux mois par rapport à la bithérapie administrée tous les mois. Les résultats présentés à «The annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections» (CROI) en 2020 indiquent que cette prise pourrait devenir bimestrielle. L'essai a inclus 1045 participants donc 391 ayant participé à ATLAS. À 48 semaines, le pourcentage de participants avec une CV indétectable était de 94,3% dans le groupe avec prise bimestrielle et de 93,5% dans le groupe avec prise mensuelle [194].

16.3.1. Avantages des ARV-LA : [212]

Les avantages attendus de ces nouvelles formulations sont divers et variés :

- Espacement significatif du rythme d'administration grâce à un allongement de la demi-vie apparente.
- Prévention d'une mauvaise observance.
- Simplification thérapeutique chez les patients indétectables.
- Utilisation chez des patients traités depuis longtemps par voie orale et dont la motivation diminue.
- Diminution des doses unitaires (nano-formulations).
- Ciblage tissulaire, captation améliorée par les macrophages et les ganglions (nanoparticules).

- Meilleure protection de la vie privée des patients, évite une éventuelle stigmatisation des patients traités contre l'infection à VIH.
- Utilisation tant à visée curative que prophylactique.

16.3.2. Inconvénients des ARV-LA : [212]

Quelques inconvénients existent néanmoins, ils concernent notamment, la possibilité d'adapter ce type de formulation à d'autres classes d'ARVs, celle d'associer deux ARVs-LA dans une même préparation, la difficulté d'éliminer un ARV-LA, une fois injecté, en cas d'intolérance enfin, la gestion d'un arrêt de traitement pour prévenir l'apparition de résistance.

La plupart de ces problèmes ont néanmoins trouvé une réponse (phase de "lead-in" et tolérance, maintien d'ARVs associés lors d'un éventuel arrêt de traitement par des ARVs-LA).

Il est cependant évident que la possibilité d'utiliser des ARVs administrables sous forme de nanoparticules dans des formulations de nature diverses (liposomes, nanoparticules polymériques, dendrimères...) serait un atout supplémentaire car, au-delà de la prolongation de la durée d'action des ARVs après injection, elle permettrait aussi un ciblage intéressant de leur activité pharmacologique, notamment en favorisant leur pénétration au sein du système lymphoïde (lymphocytes, macrophages et ganglions). Enfin, et c'est un intérêt non négligeable, les molécules actuellement en développement dans ce contexte et par ces voies d'administration ne nécessitent pas le recours à un «booster».

Alors que plusieurs nouvelles formulations galéniques pour divers ARVs sont actuellement en phase de recherche ou d'études précoces in vitro et/ou, in vivo chez l'animal, deux sont très avancés dans leur développement clinique. Il s'agit, d'un inhibiteur d'intégrase, le CBG et d'un INNTI, la RPV. Tous les deux sont désormais en cours d'évaluation de phase III chez l'homme sous formes de nanosuspensions injectables à longue durée d'action.

16.3.3. Formulation et pharmacologie du CBG LA :

Le CBG est un INSTI, de la classe des carbamoyl pyridone, et est un analogue du DTG. [213] La classe INSTI est rapidement passée à une utilisation de routine pour le traitement du VIH depuis la licence 200723 et figure désormais comme une option privilégiée dans les directives thérapeutiques à l'échelle mondiale. [214,215] Contrairement au DTG, le CBG présente la particularité unique d'une longue demi-vie et peut être formulé sous forme d'injection de nanoparticules pouvant être administrée à des intervalles prolongés. Par conséquent, le CBG a le potentiel d'agir dans le cadre d'un traitement à l'AL administré par voie parentérale ou de la prévention de l'infection par le VIH. Il peut être utilisé comme PrEP en monothérapie ou administré avec la RPV comme traitement d'entretien par injection d'AL, ce qui pourrait potentiellement éviter la toxicité associée aux INTI et augmenter les options thérapeutiques. On espère que la suppression de la nécessité d'observer quotidiennement la médication orale peut améliorer le succès du traitement chez les personnes qui luttent contre l'observance, réduisant ainsi l'acquisition du VIH3, 4 et le risque de progression vers le sida [216] ou la mort [217].

Le CBG a des propriétés communes avec son analogue du DTG, y compris une barrière à la résistance plus élevée que les anciens INSTI raltégravir et elvitégravir [213]et, bien qu'il ait une efficacité réduite en présence de mutations INSTI courantes (G140S et Q148H, E92Q et N155H), il démontre toujours une activité.[218,219]Le CBG a également une activité contre tous les clades courants du VIH-1 in vitro [218]et une bonne puissance à de faibles concentrations, avec une dose orale quotidienne de 5 à 30 mg qui réduit l'ARN du VIH-1 de 2,2 à 2,3 log10 dans un 10- jour de monothérapie [220] et a une concentration inhibitrice de 90% ajustée pour la liaison aux protéines (IC90) de 166 ng / mL [221]

Le CBG a une demi-vie d'élimination d'environ 40 jours après administration orale, [222] contre 13 à 14 heures pour le DTG. [223]Il a également une faible solubilité dans l'eau et une puissance élevée et peut être formulé sous forme de nanosuspension pour injection d'AL à une concentration de 200 mg / mL. [220] Une simulation utilisant une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie a démontré que les enfants atteindraient probablement des concentrations de cabotégravir suffisantes avec une dose mensuelle basée sur le poids, ce qui suggère la faisabilité de l'utilisation dans la population pédiatrique [224].

L'administration de CBG par voie injectable est bien appropriée avec sa formulation en nanoparticules.

Les principales études de traitement par CBG à ce jour sont la phase II de LA ARV (LATTE-1) [225] (bithérapie orale CBG / RPV) et LATTE-2 [225] (bithérapie parentérale), qui ont rapporté des résultats à 96 semaines et 32 semaines, respectivement.

16.3.4. Formulation et pharmacologie de la RPV-LA : [226]

La RPV est un puissant INNTI de dernière génération. Plus récemment, une formulation à longue durée d'action (RPV-LA) destinée à l'administration par voie parentérale a été développée. Elle se présente sous forme de nanoparticules solides de RPV.

Les études précliniques chez l'animal ont rapidement confirmé l'effet retard de cette formulation avec une exposition prolongée des animaux après une injection unique de RPV-LA. Cette exposition était constante dans le temps, proportionnelle à la dose administrée et la biodisponibilité a été évaluée à 100%.

Des études de pharmacocinétiques ont ensuite été réalisées chez l'homme après dose unique et répétées, par injections IM (cuisse) ou SC (abdomen). Elles ont permis de confirmer les données précliniques avec notamment une libération prolongée de RPV dans le sang et l'obtention d'une concentration supérieure à 10 ng/ml pendant 12 à 26 semaines après injection unique d'une solution à 100 mg/ml, limitant de ce fait la dose administrable. L'administration IM de 300 mg (1ml), 600 mg (2ml) et 1200 mg (2 x 2 ml) en dose unique ont révélé une bonne linéarité de la relation dose/concentration. Certains patients ont reçu 1200 mg suivis de 600 mg 2 fois à 4 semaines d'intervalle ont montré une exposition à la RPV équivalente à celle obtenue avec le traitement "conventionnel" par voie orale en maintenant des concentrations similaires sur toute la durée de l'étude.

Pour toutes les doses, il a été observé une exposition persistante à la RPV dans le sang, le tractus génital féminin et le tissu anal masculin des sujets de l'étude. Les concentrations de RPV dans le fluide génital étaient comparables à celles du sang, alors que celles des tissus vaginaux atteignaient 50% et plus, celles du tissu rectales n'étaient proche de celle du plasma que dans les 15 premiers jours.

Concernant la tolérance, elle était considérée comme bonne avec des effets secondaires presque exclusivement locaux, au point d'injection et il n'a pas été signalé d'effets secondaires systémiques. Il faut enfin signaler que toutes les études convergent pour dire que la voie IM est mieux tolérée que la SC et que l'injection IM, dans le muscle de la cuisse (grand lutéal) est mieux tolérée que dans le deltoïde.

On constate donc qu'il existe de nombreux points communs entre le CAB-LA et la RPV-LA au plan de la formulation galénique, de la pharmacocinétique et de la tolérance. Étant donné que la monothérapie ARV n'est pas, à ce jour considérée comme une alternative en thérapeutique anti-VIH, que la bithérapie est un prérequis incontournable pour l'allègement thérapeutique chez les patients indétectables, il était logique de penser à associer ces deux molécules pour proposer un traitement plus simple et moins contraignant aux patients et désormais aussi une piste sérieusement envisageable pour la PrEP.

16.3.5. CBG/RPV première combinaison d'ARV-LA injectables disponibles : [227]

Ces deux ARV-LA sont les premiers à avoir démontré individuellement leur capacité à n'être administrés qu'une seule fois par mois, voire même moins fréquemment encore et, comme ils n'interagissent pas entre eux leur association dans un même traitement donne le même résultat.

Ce qui pourrait très bien améliorer l'observance des PVVIH. L'efficacité de ces 2 traitements par VO a été déjà prouvée et a donné de très bons résultats pendant 96 semaines en traitement de maintien, chez les patients ayant une CV indétectable. Ce traitement a été bien toléré avec des effets indésirables peu nombreux et banals. Par la suite est venue l'étude LATTE II dont le but était de pouvoir prouver l'avantage de cette association d'ARV-LA administrés sous forme injectable en traitement de maintien chez les PVVIH ayant une cv < 50 copies/ml.

Cette association est donc potentiellement capable d'améliorer très significativement l'observance de nombreux patients et ouvre la voie vers une utilisation particulièrement bien adaptée à la prophylaxie de l'infection par le VIH. Lors de l'étude de phase 2b de LATTE ces deux ARVs ont déjà démontré leur efficacité par voie orale en maintenance chez des patients ayant une CV <50 cp/ml, avec des résultats très satisfaisants pendant 96 semaines.

La tolérance s'est avérée bonne sans effets indésirables sérieux. Puis, l'étude LATTE II avait pour objectif de confirmer le bénéfice de cette combinaison d'ARVs administrés sous forme injectable à longue durée d'action en traitement de maintenance chez des sujets VIH + avec une CV indétectable. Les injections IM (muscle lutéal) étaient réalisées toutes les 4 (CAB-LA 400 mg/ RPV-LA 600 mg) ou 8 semaines (CAB-LA 600 mg/ RPV-LA 900 mg) sur une période de 96 semaines et après avoir été rendu indétectables par un traitement d'induction de 20 semaines. Afin de s'assurer de la bonne tolérance future du traitement de maintenance, les patients recevaient, pendant les 4 semaines précédant le traitement par les formes LA, l'association (CBG-RPV)

par voie orale et, si l'indéfectabilité était maintenue, étaient ensuite mis sous traitement IM avec une injection tous les mois ou tous les deux mois, pendant 96 semaines. Le maintien d'une CV indétectable, obtenue chez 84 % des patients lors du traitement d'induction a été comparable, avec les deux schémas d'administration des ARVs-LA (87%, injection/4 semaines et 94%, injection /8 semaines) confirmant les résultats de LATTE avec des administrations orales quotidiennes. La tolérance a été bonne, sans effets secondaires sévères et très peu d'effets indésirables conduisant à un arrêt du traitement. Les réactions au site d'injection se sont avérées transitoires et généralement faibles à modérées, ne remettant pas en cause le haut niveau de satisfaction des patients. Les sujets en échec virologique ont été très peu nombreux : 2 dans le groupe 8 semaines et aucun dans le groupe 4 semaines. Ces données cliniques confirment donc l'intérêt de cette association à longue durée d'action dans le contexte d'un switch pour allègement/simplification.

Le haut degré de satisfaction de patients de cette étude indique clairement que ce traitement est une alternative sérieuse à la thérapeutique quotidienne par voie orale. La période de 4 semaines de "lead in" a été probante en permettant d'éliminer tout risque d'hypersensibilité.

Cabotégravir (CBG) + Rilpivirine (RPV) = Cabenuva®



Figure 51: Cabenuva®, Vocabria®, Edurant® [228].

Cabenuva est le nom donné à la suspension injectable combinant le CBG (Vocabria) et la RPV (Edurant).

Au début du nouveau traitement, les deux comprimés Vocabria et Edurant sont d'abord pris quotidiennement par voie orale en remplacement du traitement pris précédemment par le patient. Avant de passer à l'association Vocabria-Edurant, la CV doit être <50 copies/ml ou « indétectable ». L'association Vocabria-Edurant est un traitement complet, mais son utilisation est temporaire et dure généralement un mois. L'instauration temporaire du traitement par voie orale vise surtout à vérifier que le patient tolère ces médicaments et à maintenir une suppression virale. À la fin de cette période, et pour autant que le patient présente encore une suppression virale sans effet indésirable, le médecin modifiera le traitement et passera à Cabenuva. Cabenuva consiste en deux injections, administrées dans chaque fesse une fois par mois. Cabenuva est considéré comme un traitement complet pour les PVVIH. [229].

16.3.6. Posologie de Cabenuva : [228]

➤ Posologie adulte (en trois phases) :

✓ Traitement préliminaire par voie orale :

1 comprimé de CBG 30 mg DIE avec 1 comprimé de RPV 25 mg DIE pour le premier mois (au moins 28 jours). La RPV orale doit être prise avec de la nourriture.

✓ IM initiales :

1 injection de 3 mL (600 mg) de CBG et 1 injection de 3 mL (900 mg) de RPV pour une dose à administrer le même jour que les dernières doses orales de CBG et RPV.

✓ IM subséquentes :

1 injection de 2 mL (400 mg) de CBG et 1 injection de 2 mL (600 mg) de RPV aux 4 semaines (à débiter 4 semaines après les IM initiales).

La dose peut être administrée dans un intervalle de 7 jours avant jusqu'à 7 jours après la date de l'injection mensuelle prévue.

S'il n'est pas possible pour le patient de recevoir ses injections dans cet intervalle, il devra prendre comme solution de rechange la RPV orale (25 mg die) associée au CBG oral (30 mg die), à débiter environ 1 mois après la dernière dose IM. Le retour aux doses IM devra débiter la journée que le patient prendra sa dernière dose orale. Si la solution de rechange orale est prise pendant plus de deux mois, lors du retour aux doses IM, les doses IM initiales doivent être à nouveau administrées (600 mg de CBG et 900 mg de RPV pour une dose puis passer aux doses subséquentes).

➤ Posologie pédiatrique :

Efficacité et innocuité non établies chez la population pédiatrique (< 18ans).

➤ Ajustement en insuffisance rénale :

- Clcr $\geq$ 15 mL/min : Aucun ajustement n'est nécessaire
- Clcr < 30 mL/min ou patients sous dialyse : Puisqu'il n'existe pas de données pour cette population, il est recommandé d'effectuer une surveillance plus étroite des effets indésirables.

➤ Ajustement en insuffisance hépatique :

- Child-Pugh A ou B : Aucun ajustement nécessaire.
- Child-Pugh C : Prudence lors de l'administration (non étudié chez cette population).

16.3.7. Effets indésirables de Cabenuva: [228]

➤ Les plus fréquents :

- Céphalées
- Nausées, diarrhée
- Douleur au site d'injection

➤ Les effets indésirables les plus communs considérés comme associés au DTG/ABC/3TC : les nausées et la fatigue.

➤ Les effets indésirables les plus fréquents qui menaient à l'arrêt de la thérapie injectable : la douleur au site d'injection, l'hépatite virale et les céphalées.

➤ Effets indésirables rares :

- ✓ Réactions d'hypersensibilité :
- ✓ Hépatotoxicité :

- ✓ Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) :
- ✓ Troubles dépressifs :

16.3.8. Résistance au Cabenuva : [228]

Cette bithérapie ne devrait pas être employée chez les patients avec une résistance connue ou possible au CBG ou à la RPV.

–Dans l'étude FLAIR, à 48 semaines, il y a eu trois échecs virologiques confirmés dans le groupe CBG LA + RPV LA. Suite à ces échecs virologiques, les mutations suivantes ont été détectées au génotypage sur la TI, E138E/A/K/T, K101E, E138K et sur l'intégrase Q148R (n=2), G140R (n=1) et N155H (n=1).

Les trois patients présentaient déjà la mutation L74I dans le génotype prétraitement (lorsque seule, cette mutation a très peu d'effet sur la sensibilité aux IP). Trois participants ont eu un échec virologique dans le groupe comparateur (DTG/ABC/3TC), et aucune mutation n'a été détectée.

–Dans l'étude ATLAS, à 48 semaines, il y a eu trois échecs virologiques confirmés dans le groupe CBG LA + RPV LA. Un patient a développé la mutation N155H sur l'intégrase et la mutation E138E/K sur la TI (mutations non détectées au génotype de base). Les mutations suivantes étaient détectées chez certains de ces patients dans le génotype de base et au moment de l'échec virologique : intégrase L74I; TI E138A, V108I, E138K.

16.3.9. Les avis des patients à propos de Cabenuva: [229]

Questionnés sur leur perception du nouveau traitement, la majorité des participants ont répondu en être satisfaits et prêts à le poursuivre sur le long terme. Plus facile et plus discret, le traitement injectable leur permet en un sens de retrouver une vie normale sans le rappel quotidien de leur statut (établi par la prise quotidienne de comprimés). Cependant, une partie d'entre eux expriment quelques doutes sur la fréquence élevée des visites médicales. Ils redoutent que celles-ci éveillent les soupçons de leur entourage professionnel et personnel quant à leur statut, poussant certains à mentir en prétextant des rendez-vous non médicaux. On peut alors se demander si cette crainte n'induirait pas chez ces personnes un manque d'observance au traitement sur le long terme. Si tel est le cas, quelles en seraient les conséquences ? Pour le personnel soignant, malgré un avis général plutôt positif quant à la mise en place de ce traitement injectable, ils estiment que celui-ci devrait être réalisé au cas par cas. Ils pointent également certains aspects cliniques et logistiques inhérents à ce type de traitement. Puisque le médicament est présent dans l'organisme sur de longues périodes, comment prendre en charge un patient qui développerait des effets indésirables. De plus, les établissements de santé ne sont pas à l'heure actuelle configurés pour permettre la mise en place de ce type de procédure [229].

16.3.10. Autres développement possibles d'ARV-LA à moyen terme :

Le développement d'ARV-LA à partir d'autres classes d'ARV tels que les IP n'est pas, à ce jour, très avancé. L'Ibalizumab, un Ac monoclonal humanisé capable de bloquer la pénétration du virus en se fixant entre les domaines 1 et 2 sur la portion extracellulaire du CD4 est en évaluation, mais son coût sera élevé,

il devra être administré par voie IV et la sélection de résistance est probable. La recherche s'active actuellement sur le concept d'ARV administrés sous forme d'implants, à l'instar de ce qui se fait actuellement pour certain traitement hormonaux. Enfin, un autre axe de recherche concerne le développement de structures polymériques gastro-résistantes capable de fixer plusieurs ARVs et administrables, a priori, une fois par semaine. Ces projets sont encore à un stade très précoce.

16.4. D'autres innovations en matière de traitement :

16.4.1. Ac neutralisants à large spectre : [194]

Les Ac neutralisants à large spectre ou bNAbs sont des Ac capables de neutraliser plusieurs souches virales. Ces Ac, de part leur double emploi qui est de neutraliser directement les virus, et d'aider les cellules du système immunitaire à éliminer les cellules infectées, représentent des armes de choix pour lutter contre le VIH.

Identifiés chez une faible proportion d'individus infectés, ces Ac sont maintenant produits de manière industrielle en vue d'une utilisation en thérapie et en prévention. L'ibalizumab, un bNab ciblant la protéine d'enveloppe gp120 a reçu son autorisation de mise sur le marché par les autorités de santé américaines et européennes. De nombreux autres Ac sont actuellement testés dans des essais cliniques.

Plusieurs études portant sur les bNAbs ont été présentées à la CROI cette année. Le Dr Peter Ruane a présenté les résultats des deux essais de phase 1 menés chez des individus sains (phase 1a) et des PVVIH sous ARV (phase 1b) pour évaluer la sureté et la pharmacocinétique de l'Ac GS-9722 ou elipovimab.

Cet Ac a été conçu à partir du bNAb PGT-121, ciblant le motif V3 de la protéine d'enveloppe. Les scientifiques y ont apporté des modifications afin d'augmenter sa durée de demi-vie, son affinité pour les cellules effectrices et sa production.

Les résultats présentés indiquent que l'administration de l'Ac par voie IV est généralement sûre et bien tolérée par les participants des deux essais.

Les effets indésirables recensés étaient pour la majorité de faible intensité. Néanmoins un participant PVVIH et deux participants séronégatifs ont dû stopper l'essai suite au développement d'effets indésirables de grade 2 ou 3.

La demi-vie du composé est d'environ 26 jours, suggérant une administration possible toutes les deux semaines. Au vue des données obtenues, les investigateurs comptent poursuivre l'évaluation de leur Ac comme traitement complémentaire à la trithérapie.

16.4.2. Nouvelle cible thérapeutique : [194]

Les problèmes de résistance aux molécules ARV sont nombreux avec le virus VIH de part sa grande variabilité. Pour lutter contre ces résistances, il devient nécessaire de développer des molécules capables de cibler de nouvelles étapes du cycle viral.

L'industrie pharmaceutique Gilead a développé nouvel agent antiviral à longue durée d'action : la molécule GS-6207, qui cible spécifiquement la capsid du VIH en agissant sur la stabilité et le transport des complexes la formant. Elle inhibe ainsi plusieurs étapes essentielles à la réplication du virus.

Les données in vitro indiquent que cet inhibiteur de capsid est cent fois plus puissant que les ARV couramment prescrits. Actif à de très faibles doses (de l'ordre du picomolaire), il présente une activité antivirale contre plusieurs souches virales résistantes à d'autres classes d'ARV. Il est également capable d'agir de manière synergique en association avec d'autres ARV, tels que le DTG. Lors de la précédente édition de la CROI, Gilead présentait les premiers résultats de leur essai de phase 1, mené chez des volontaires sains, évaluait la pharmacocinétique et l'innocuité de la molécule. L'injection SC du composé est bien tolérée et ce dernier reste présent dans l'organisme jusqu'à plus de 24 semaines ; supportant une administration du médicament tous les trois mois.

Cette année, ils ont présenté les résultats de leur essai de phase 1b menés auprès de PVVIH. Parmi les critères d'inclusion, les participants devaient entre autres avoir une CV comprise entre 5 000 et 400 000 copies/ml, ne pas avoir pris d'ARV depuis plus de 12 mois, de ne pas avoir pris d'inhibiteur de capsid ou d'intégrase. L'essai évaluait l'activité antivirale du composé à différentes concentrations ainsi que sa sûreté d'administration et sa tolérance.

Les données à dix jours post-administration SC, montrent que le composé est capable de diminuer la CV des participants de manière dose-répondante :

À 20mg/ml la réduction est d'un facteur 1.3 et passe à 2.3 pour un dosage à 750mg/ml. D'après les premiers éléments le composé est bien toléré, avec apparition de quelques effets indésirables modérés ; tels que les douleurs au site d'injection.

Suite à ces résultats les investigateurs ont lancé deux essais de phase 2 chez des PVVIH ayant initiés (avec problèmes de résistance) ou non un TAR.

16.4.3. Thérapie génique : [194]

La thérapie génique consiste à transférer un gène produisant un composé thérapeutique dans des cellules cibles afin qu'elles produisent elles-mêmes le « médicament » de façon stable et prolongée. Pour cela, les chercheurs utilisent des vecteurs viraux pour délivrer le gène en question dans la cellule.

Le Dr Joseph P. Casazza (National Institute of Health, USA) s'est servi de cette technique afin de faire produire des bNabs par l'organisme. Pour cet essai de phase 1 dont les résultats ont été présentés à la CROI, l'équipe de recherche a utilisé un vecteur viral dans lequel a été inséré le gène codant pour le bNabs VRC07. Le choix du vecteur s'est porté sur un adénovirus AAV-8 (virus responsable du rhume) dont la sécurité d'utilisation chez l'homme a été montrée. Les gènes viraux ont été remplacés par celui codant pour l'Ac en question.

L'essai évaluait la sûreté et la pharmacocinétique de la thérapie chez huit PVVIH. Les participants ont été séparés en 3 groupes afin de tester différentes concentrations de vecteurs viraux. Concernant les effets indésirables répertoriés, l'apparition de réactions au site d'injection n'a été observée que pour le groupe ayant reçu la plus forte concentration. La quantité de vecteur dans le sang a rapidement diminué après injection. Tous les participants ont produit des Ac VRC07, les quantités variant selon la dose de vecteur injectée. La production d'Ac par l'organisme suivait une courbe bi-phasique avec un pic de production entre 4 à 6 semaines suivi d'une diminution entre 7 et 14 semaines puis à nouveau pic de production après 14 semaines. Trois des huit participants (un dans chaque groupe) ont vu leur taux d'Ac chuter rapidement ; ce qui peut être expliqué en partie par la production par les individus d'Ac anti VRC07. Les participants à l'essai vont être suivis sur 5 ans pour vérifier la production de VRC07 sur le long terme.

Les données présentées à la CROI montrent à quel point la recherche sur les traitements VIH a avancé et innové pour lutter contre le virus tout en prenant en compte la santé et le bien être des PVVIH. Les résultats de ces essais sont encourageants mais quand seront-ils disponibles pour les 38 millions de PV VIH à travers le monde ? Les essais de phase 1 présentés à la conférence doivent être réalisés à plus grande échelle (phase 3) pour confirmer les résultats obtenus avant d'effectuer une demande de mise sur le marché. Et cela risque de prendre encore quelques années.

Pour les traitements à longue durée d'action, suite aux résultats des essais ATLAS et FLAIR, le Canada a autorisé la mise sur le marché de la bithérapie mensuelle Cabenuva sur son territoire. Alors que la demande d'AMM est actuellement en évaluation par l'EMA, la FDA a retardé cet agrément pour le territoire américain en invoquant des préoccupations au sujet du processus de fabrication des médicaments.

17. Suivi des patients :

17.1. Fréquence des consultations :

Les consultations en début de traitement sont rapprochées. Il est recommandé de revoir le patient, au minimum 2 ou 4 semaines après l'initiation, puis 3 mois après. Cependant, la fréquence des consultations et des contrôles biologiques est fonction de l'état clinique du patient. Les visites peuvent être plus fréquentes si le patient est traité tardivement ($CD4 < 200/mm^3$), s'il existe une IO récente, un risque de SIRS, une acceptabilité médiocre du traitement (effets indésirables, observance) et des risques spécifiques à certaines molécules ou des comorbidités (cytolyse et INNTI, hépatopathie).

Des entretiens avec le personnel infirmier ou des entretiens dédiés dans le cadre de séances d'éducation thérapeutique peuvent compléter utilement les consultations médicales. Ces consultations précoces permettent :

- De détecter des difficultés de compréhension ou d'observance du schéma thérapeutique ;
- De vérifier cliniquement et biologiquement la tolérance initiale.
- De réaliser une première évaluation de l'efficacité ARV. Le suivi virologique repose sur la mesure de l'ARN VIH plasmatique.
- Au cours de cette période, il convient de s'assurer que l'objectif d'indéteçtabilité (< 50 copies/ml) à six mois est susceptible d'être atteint, par une mesure de la CV :
 - ✓ À 4 semaines, date à laquelle l'ARN VIH doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;
 - ✓ À 3 mois, date à laquelle l'ARN VIH doit être inférieur à 400 copies/ml. La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires témoigne presque toujours d'une mauvaise observance, parfois d'interactions médicamenteuses ou d'un sous-dosage, qui doivent être recherchés (notamment par le dosage plasmatique des ARV) et corrigés sans délai [230].

17.2. Suivi clinique :

- Chez tous les patients :
 - Examen clinique ;
 - Conditions et qualité de vie ;

- Vie affective, sexuelle et prévention ;
- Évaluation de la consommation de toxiques (alcool, tabac, médicaments, substances illicites).
- Chez les patients traités par ARV :
 - Poids, PA, prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire ;
 - Les effets indésirables des médicaments sont recherchés à chaque consultation ;
 - À court terme, en particulier, effets digestifs et cutanés ;
 - À moyen et long terme, en particulier, lipodystrophie, neuropathies ; effets ressentis par le patient. Dans les semaines suivant le début du TAR peut survenir un SRI.

17.3. Suivi paraclinique :

- Chez les patients non traités :
 - ✓ Suivi immunovirologique :
 - Typage lymphocytaire CD4/CD8 ;
 - ARN VIH plasmatique (CV VIH). Tous les 6 mois si CD4 > 500/mm³, tous les 3-4 mois si CD4 à 350- 500/mm³.
 - ✓ Suivi biologique :
 - Hémogramme avec plaquettes ;
 - Transaminases, gamma GT ;

- Créatininémie. Tous les 6 mois si $CD4 > 500/mm^3$, tous les 3-4 mois si $CD4 \leq 500/mm^3$.
- Chez les patients traités par ARV :
 - ✓ Suivi immunovirologique :
 - Typage lymphocytaires T $CD4/CD8$ et ARN VIH plasmatique à 1 mois et 3 mois de traitement, puis tous les 3 mois la première année.
 - Au-delà, tous les 3-4 mois si $CD4 < 500/mm^3$, tous les 4-6 mois si $CD4 > 500/mm^3$.
 - L'efficacité immunologique s'apprécie sur la remontée progressive des $CD4$.
 - L'efficacité virologique s'apprécie sur la baisse de la CV :
 - o À 1 mois, la CV doit avoir baissé d'au moins 1 log ARN VIH/ml ;
 - o À 3 mois, la CV doit avoir baissé d'au moins 2 log ARN VIH/ml et/ou être < 400 copies/ml ;
 - o À 6 mois, la CV doit être < 50 copies/ml. Sous conditions, dosages plasmatiques d'ARV, en cas de risque d'interaction, d'échec virologique (recherche d'un sous-dosage), d'effets indésirables (recherche d'un surdosage), en cas de coïnfection VHB, VHC ou d'insuffisance hépatique.
 - ✓ Suivi biologique :

Ces bilans comportent un volet efficacité et un volet tolérance. Ils seront modulés dans leur fréquence et leur contenu selon la situation du patient et le contenu du traitement. Les examens biologiques visant à évaluer l'efficacité immunovirologique (CV, lymphocytes CD4) seront réalisés à 1 mois et 3 mois de traitement, puis tous les 3 mois la première année.

Au-delà de 1 an de traitement et pour les patients ayant une CV indétectable, un contrôle immunovirologique sera réalisé tous les 3 à 4 mois si les CD4 sont inférieurs à 500/mm³ et tous les 4 à 6 mois, si les CD4 sont supérieurs à 500/mm³. Les examens visant à apprécier la tolérance du traitement dépendent des ARV utilisés. La surveillance de leur hépatotoxicité est systématique.

- Suivi pour la toxoplasmose, les hépatites virales, la syphilis et le CMV :
 - Contrôle annuel systématique des sérologies pour la toxoplasmose et le CMV préalablement négatives
 - Contrôle des sérologies des hépatites et de la syphilis en cas de situation récente d'exposition ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une infection récente
- Pour les patients fortement immunodéprimés (CD4 < 100/mm³) :
 - La recherche d'une répllication virale à CMV (PCR CMV ou à défaut antigénémie pp65) est justifiée tous les 3 mois, avec réalisation d'un fond d'œil en cas de positivité.
 - La recherche d'une bactériémie à Mycobacterium avium (par hémoculture) ne doit pas être systématique, mais guidée par la surveillance clinique (fièvre inexpliquée).
- Chez les patients non répondeurs virologiques porteurs de virus multirésistants :

Les patients non répondeurs, en échec grave et dont le virus est multirésistant, doivent bénéficier d'un suivi biologique et immunovirologique régulier, de fréquence établie par l'équipe spécialisée.

18. Prise en charge des IO :

Les PVVIH sont sujettes à de nombreuses infections et maladies, en particulier les personnes qui ne prennent pas de médicaments anti-VIH. On appelle certaines de ces infections potentiellement mortelles des IO. Elles ne se produisent qu'en présence d'un système immunitaire très affaibli (généralement en l'absence d'un traitement anti-VIH), qui rend la PVVIH vulnérable à des infections que son organisme combattait très bien autrement.

On qualifie de co-infection toute maladie infectieuse contractée par une personne déjà infectée par le VIH. Une PVVIH risque de contracter une co-infection même si son système immunitaire se porte bien. Ces maladies peuvent être infectieuses, mais aussi tumorales. Par conséquent, chez le malade immunodéprimé, les infections et les cancers se multiplient et peuvent toucher des organes vitaux (foie, cœur, cerveau...).

Le niveau d'immunodépression, conditionne le risque et la gravité de la maladie opportuniste (tableau XVII).

Lorsque les CD4 baissent en dessous d'un «seuil» de 200 cellules/mm³, le patient devient à risque de développer des affections opportunistes. Toutefois, ce seuil n'est pas absolu (par exemple, environ 5% des patients avec une pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont des CD4 > 200). Certaines affections surviennent quel que soit le nombre de CD4 (par exemple, TB, sarcome de Kaposi), mais sont plus fréquentes lorsque les CD4 diminuent. Environ 5% des sujets infectés maintiennent sans traitement, pour des raisons incomplètement

élucidées (par exemple, variations génétiques ou de type HLA), des taux de CD4 normaux et de faibles virémies plasmatiques.

Ainsi, un diagnostic et donc un traitement tardifs représentent une cause de mortalité importante en comparaison des malades bénéficiant d'un traitement précoce.

La distinction entre ces différentes catégories d'infections — infections potentiellement mortelles, co-infections et même certains cancers — est de plus en plus floue, et certaines infections appartiennent à chacune de ces catégories. À titre d'exemple, mentionnons que l'infection par le virus du papillome humain (VPH) est une co-infection qui peut provoquer un cancer du col de l'utérus ou un cancer anal.

Tableau XVII: Relation entre taux de cellules CD4+ et maladies associées au VIH [231].

Taux de CD4 (cellules/ml)				
Toute valeur	< 500	< 200	< 100	< 50
• Lymphome • Syphilis • Tuberculose • Réactivation de <i>Herpes simplex</i>, <i>Varicella zoster</i>, <i>Papilloma virus</i> • Dermatite séborrhéique	• Candidose orale • Leucoplasie orale • Sarcome de Kaposi	• Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> • Démence liée au VIH • Toxoplasmose cérébrale • Œsophagite à <i>Candida</i> • Folliculite éosinophilique	• Méningite à cryptocoques • Diarrhée chronique, cholangite à protozoaires (<i>Cryptosporidium</i>, <i>Microsporidium</i>, <i>Isospora belli</i>) • Histoplasmose • Leucoencéphalopathie multifocale progressive	• Infection disséminée par <i>Mycobacterium avium complex</i> • Infections à cytomégalovirus (rétinite, colite, myélite) • Lymphome primaire du SNC

Liste des maladies opportunistes les plus courantes et les plus dangereuses :

- TB (cette pathologie est le premier facteur de mortalité chez PVVIH-positives : en 2016, 40 % des décès de séropositifs ont été provoqués par la TB) ;

- candidose ;
- Cancer du col de l'utérus ;
- Cancer du poumon (avec un risque de décès par cancer broncho-pulmonaire de 25 % plus élevé que pour le reste de la population) ;
- Cryptococcose ;
- CMV (virus pouvant surtout poser problème en cas de grossesse) ;
- Herpès ;
- Sarcome de Kaposi ;
- Mycobactérie (le bacille de Koch responsable de la TB appartient au genre des mycobactéries) ;
- Pneumonie ;
- Toxoplasmose cérébrale (surtout en cas de grossesse) ;
- Infection à SARS-CoV-2 ou COVID-19.
- Les hépatites B et C font elles aussi partie des co-infections courantes du VIH chez certaines populations.

Par ailleurs, plusieurs maladies auto-immunes font désormais partie des maladies que l'on retrouve fréquemment chez les personnes souffrant du sida, notamment le syndrome de Gougerot-Sögren, le psoriasis, les anémies hémolytiques auto-immunes et les uvéites. Cela est dû à l'allongement de l'espérance de vie qui s'accompagne d'une augmentation des risques d'apparition de maladies chroniques (cancer du poumon en tête). C'est en raison de leur extrême gravité qu'il est important de repérer les signes des maladies opportunistes chez un patient atteint du sida.

La prise en charge des patients séropositifs nécessite une évaluation des signes et des symptômes suggérant une IO, ainsi que des examens de laboratoire afin de déterminer le stade de l'infection, la nécessité d'une HAART et/ou des prophylaxies, et l'indication à des vaccinations (tableaux XVIII).

Tableau XVIII : Examens à effectuer lors du diagnostic d'infection VIH confirmé [232].

- Dosage de la virémie VIH
- Taux et % des CD4+ T-lymphocytes
- Formule sanguine complète, fonctions hépatique et rénale, bilan lipidique
- Sérologies de dépistage : hépatite B (HBsAg, anti-HBs ou anti-HBc), hépatite C, syphilis, toxoplasmose (IgG) et CMV
- Test de Mantoux et si positif (induration > 5 mm) faire une radio du thorax et considérer la possibilité de tuberculose extrapulmonaire (fréquent chez les patients VIH+). NB : les patients avec infection VIH avancée sont souvent «anergiques»
- Fond d'œil par un ophtalmologue si CD4 < 200 cell/mm³
- Vaccinations : hépatite B, hépatite A (si hépatite B ou C séropositive), pneumocoque, influenza

Le traitement prophylactique de certaines IO est important chez les patients immunosupprimés mais il peut être arrêté chez les patients avec une bonne réponse immunitaire à la HAART [233,234]. Et ceci est après une certaine durée lorsque le taux de CD4 atteint une valeur seuil (pour un résumé des recommandations, (tableau XIX)).

Tableau XIX : Prophylaxie des infections opportunistes et ses indications [235].

Pathogène (Présentation clinique la plus fréquente)	Médicaments généralement utilisés pour prophylaxie primaire (1) (= thérapie préventive en absence d'infection manifeste)	Médicaments généralement utilisés pour prophylaxie secondaire (2) (= thérapie suppressive après infection manifeste)	Indication aux prophylaxies 1/2	Interruption des prophylaxies
<i>Pneumocystis carinii</i> (pneumonie)	• TMP-SMZ forte 1cp 3 x/sem • TMP-SMZ simple 1 cp/j • Aérosol de pentamidine 300 mg 1 x/mois • Dapsone 2 mg/kg (max 100 mg) 1 x/j ou 4 mg/kg (max 200 mg) 1 x/sem • Atovaquone 1500 mg 1 x/j	Similaire à la prophylaxie primaire	1. CD4 < 200 cell/ml ou CD4 < 14% 2. Pneumonie à PCP	1 et 2 : Si CD4 > 200 cell/ml et CD4 > 14% durant 3-6 mois sous HAART efficace
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire, lymphadénite, TBC osseuse, etc.)	• Isoniazide (INH) 300 mg/j + pyridoxine 50 mg/j – 9 mois	Après un traitement efficace une thérapie suppressive n'est pas nécessaire	1. Test du Mantoux positif Z 5 mm ou contact avec cas documenté 2. Aucune	Après une prophylaxie primaire terminée ou un traitement efficace, il n'est pas nécessaire de poursuivre de prophylaxie
<i>Mycobacterium avium complex</i> (infection disséminée avec bactériémie, lymphadénite fréquente)	• Azithromycine 1200 mg/semaine • Clarithromycine 500 mg 2 x/j	• Clarithromycine 7,5 mg/kg (max 500 mg) 2 x/j + éthambutol 15 mg/kg (max 900 mg) 1 x/j	1. CD4 < 50 cell/ml 2. Maladie disséminée documentée	Données encore limitées à envisager : 1. Interruption si CD4 > 100 cell/ml 2. Interruption si CD4 > 200 cell/ml durant 3 à 6 mois sous HAART efficace
<i>Cytomegalovirus (CMV)</i> (rétinite, colite, plus fréquentes)	Prophylaxie primaire non recommandée	• Valganciclovir p.o. 1 x 900 mg/j • Ganciclovir i.v. 5 mg/kg/j 5/7 jours • Foscarnet i.v. 90 mg/kg/j 5/7 jours • Cidofovir i.v. 5 mg/kg tous les 15 jours + probénécide p.o.	1. Aucune 2. Rétinite à CMV	2. Interruption si CD4 > 150 cell/ml durant 3 à 6 mois sous HAART efficace
<i>Toxoplasma gondii</i> (abcès cérébraux fréquentes)	• TMP-SMZ forte 1 cp 3 x/semaine • TMP-SMZ simple 1 cp/jour • Dapsone 200 mg/semaine + pyriméthamine 75 mg/semaine + leucovorine 25 mg/semaine • Atovaquone 1500 mg/jour	• Sulfadiazine 1 g 2 x/j + pyriméthamine 1 mg/kg/j + leucovorine 5 mg tout les 3 jours • Clindamycine 3 x 450 mg/jour + pyriméthamine 1 mg/kg/jour + leucovorine 5 mg tout les 3 jours • Atovaquone 750 mg 2-4 x/j	1. IgG positif et CD4 < 100 cell/ml 2. Toxoplasmose cérébrale	1. Interruption si CD4 > 200 cell/ml durant 3 à 6 mois sous HAART efficace 2. Données insuffisantes
<i>Cryptococcus neoformans</i> (méningite fréquente, aussi atteinte pulmonaire, disséminée)	Prophylaxie primaire non recommandée	• Fluconazole 3-6 mg/kg 1 x/j • Amphotéricine B 0,5-1,0 mg/kg i.v. 1-3 x/semaine • Itraconazole 2-5 mg/kg 1-2 x/j	1. aucune 2. maladie documentée	Données limitées concernant l'interruption de la prophylaxie secondaire

18.1. Prise en charge de la tuberculose :

Le traitement curatif est le traitement standard et comporte une tri ou quadrithérapie de 2 mois, incluant isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et possiblement éthambutol. Il sera suivi par une bithérapie, associant rifampicine et isoniazide, dont la durée est fonction des localisations et du degré d'immunosuppression. Il faut faire attention aux différentes interactions médicamenteuses entre les ARV et les traitements antituberculeux.

La rifampicine est contre-indiquée avec tous les IP ; elle devra alors être remplacée par la rifabutine.

18.2. Prise en charge des coinfections par le VIH et le virus des hépatites :

Parmi les patients infectés par le VIH, 25 % sont coïnfectés par le VHC et 7 % par le VHB. Les hépatites virales. Le traitement des hépatites virales B et C doit être décidé en concertation avec l'hépto-gastro-entérologue, lors de consultations pluridisciplinaires. Ces médicaments sont soumis à prescription initiale semestrielle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en hépto-gastro-entérologie, médecine interne ou infectiologie.

➤ Coïnfection VIH-VHC :

Le traitement standard de l'hépatite C ne doit pas être retardé du fait de l'infection par le VIH. Si l'indication thérapeutique est retenue, le traitement anti-VHC est identique à celui d'un patient non porteur du VIH ; il repose sur l'association d'interféron pégylé et de ribavirine, pendant 48 semaines en cas d'hépatite C chronique, quel que soit le génotype du VHC.

➤ **Coïnfection VIH-VHB :**

S'il y a une indication à débiter un traitement anti-VHB et si le traitement anti-VIH n'est pas nécessaire, l'adéfovir est indiqué en première intention. Les médicaments ciblant le VIH et le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir, entécavir) sont contre-indiqués. En cas d'indication de TAR, le choix des ARV est déterminé par la présence du VHB. La lamivudine, l'emtricitabine et le ténofovir sont indiqués en première intention.

18.3. Dépistage et traitement des cancers :

Le médecin traitant est en première ligne dans ce dépistage. Le cancer du col de l'utérus et le cancer anal ont une fréquence augmentée chez les patients infectés par le VIH, en raison du rôle oncogène de certains virus herpes simplex (HSV) et nécessitent un dépistage systématique.

▪ **Cancer du col de l'utérus :**

Frottis annuel chez les femmes infectées en l'absence de lésion cervicale et si l'état immunitaire est satisfaisant. Frottis biannuel avec colposcopie en cas d'infection connue à HSV et en cas d'immunodépression sévère.

▪ **Cancer anal :**

Cytologie ou anoscopie annuelle chez les patients ayant des rapports anaux et les femmes ayant des condylomes génitaux.

▪ **Parmi les cancers non classant sida :**

- **Hépatocarcinome :** Dépistage pluriannuel chez les patients cirrhotiques et/ou coïnfectés par les virus des hépatites. Arrêt ou à défaut limitation de la consommation d'alcool et des substances illicites.

- Cancer bronchique : proposer aux patients fumeurs un sevrage tabagique. Une radiographie thoracique doit être réalisée au moindre symptôme chez les fumeurs ou les consommateurs de cannabis.

❖ Cas particuliers:

➤ Maladie de Kaposi :

Le TAR constitue le traitement de fond des formes cutanées localisées. L'adjonction de thérapeutiques locales peut parfois être proposée. L'indication d'une éventuelle chimiothérapie est du ressort de l'équipe spécialisée.

➤ Lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin :

Leur prise en charge doit être réalisée soit dans des centres d'oncohématologie soit dans des établissements hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

18.4. Traitement des IST:

18.4.1. La syphilis :

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une ulcération génitale, buccale ou anale, une éruption, d'autant qu'existe des éléments palmoplantaires, un tableau neurologique ou ophtalmologique inexplicé (paralysie faciale, uvéite, etc.). Le dépistage est recommandé par sérologie systématique (VDRL, TPHA) chez les patients ayant des rapports sexuels non protégés. Le traitement de la syphilis primaire est le traitement standard : benzathine benzylpénicilline G en IM. Le traitement de la syphilis tardive, des formes neurologiques et ophtalmiques relève d'une équipe spécialisée.

18.4.2. Infections gonococciques : (urétrite gonococcique, foyer oropharyngé ou anal)

Le traitement de référence est la ceftriaxone en IM ou IV dose unique.

En 2ème intention, cefixime ; en cas de contre-indication aux bêtalactamines : spectinomycine 2 g en une seule injection IM ; ciprofloxacine 500 mg en une prise orale unique, sous contrôle bactériologique. On associe systématiquement un traitement anti- Chlamydia, sous contrôle bactériologique, par azithromycine ou doxycycline.

18.4.3. Autres infections à Chlamydia :

Le diagnostic repose sur la PCR chlamydia du prélèvement d'écoulement ou d'ulcération. Le traitement est l'azithromycine ou la doxycycline.

18.4.4. Les condylomes :

Le dépistage est systématique du fait du risque de néoplasie.

La prise en charge relève d'une équipe spécialisée.

19. Vaccination pour les patients VIH positifs : [236]

Les recommandations des vaccinations pour les patients VIH+ sont similaires à celles des patients VIH-. Cependant, l'efficacité des vaccins et leur durée de protection sont fortement réduites en cas d'immunosuppression sévère.

Un principe important est donc de vacciner tôt au cours de l'évolution de l'infection ($CD4 > 500$), ou d'attendre la restauration du système immunitaire après l'introduction de HAART ($CD4 > \text{au moins } 200$). En raison du risque d'hépatite A fulminante, le vaccin contre l'hépatite A est recommandé pour les patients co-infectés par l'hépatite B ou C. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé pour tous les patients VIH+ (en raison de la similarité des voies de transmission). Le vaccin contre le pneumocoque (Pneumovax) est sûr mais n'est

probablement que partiellement efficace, même chez les patients avec $CD4 > 500$. Par contre, le vaccin contre l'influenza (inactivé) est sûr et efficace. Les vaccins contenant des virus vivants (atténués), par exemple, ROR et varicelle, doivent être évités chez les patients avec immunosuppression avancée ($CD4 < 200$). [236]



Prévention

VII. PRÉVENTION :

Il n'existe pas encore de vaccin contre le VIH/sida. Si la recherche a considérablement progressé depuis le début de l'épidémie et a permis, pour ceux qui ont accès aux traitements, de vivre avec le VIH, un constat demeure : Actuellement, on meurt toujours du VIH/sida dans le monde et aucune guérison n'est possible.

Des chercheurs travaillent à élaborer un vaccin qui empêcherait de contracter le VIH, mais les obstacles sont nombreux, parce que :

- De nombreux sous-types existent.
- Le VIH a une capacité à muter très rapidement et d'échapper au potentiel vaccin.
- Le VIH cible les lymphocytes T CD4 qui sont un composant très important du système immunitaire.
- Le VIH s'intègre dans le génome, persiste chez les personnes infectées et la réponse naturelle du système immunitaire ne l'élimine pas.

En outre aucune méthode ni approche de prévention unique ne peut stopper l'épidémie de VIH à elle seule. D'où le concept de la prévention diversifiée ou combinée qui représente une nouvelle approche de prévention qui a émergé et s'est développée devant les limites de la prévention centrée sur la seule utilisation du préservatif. Elle se base sur un ensemble d'interventions structurelles, biomédicales et comportementales.

L'objectif de cette approche est de permettre une diversification des stratégies de prévention mobilisables par l'individu selon ses besoins et son contexte de vie. Elle associe :

- l'usage du préservatif pour les personnes séronégatives et séropositives.
- l'accès au dépistage (notamment au Trod), répété si besoin, pour les personnes séronégatives.
- la circoncision.
- l'accès au TAR :
 - pour les personnes séronégatives :
 - ✓ PrEP ou prophylaxie pré-exposition,
 - ✓ TPE ou traitement post-exposition,
 - pour les personnes séropositives :
 - ✓ TasP ou traitement comme prévention,
 - ✓ PTME ou prévention de la transmission mère-enfant.

1. Mesures préventifs de base :

1.1. Pour les personnes séronégatives, non porteuses du VIH :

- Utiliser des préservatifs (condoms) pour tous les rapports sexuels quelle qu'en soit la modalité (vaginaux, anaux, oraux). Les lubrifiants à base de pétrole peuvent endommager le caoutchouc des préservatifs donc il est préférable d'utiliser seulement des lubrifiants à base d'eau ;
- Ne pas échanger les accessoires sexuels;

- Ne pas partager les brosses à dents, rasoir, lime ou tout autre article personnel susceptible d'être au contact du sang ;
- Pour les utilisateurs de drogues injectables, ne pas partager les seringues ni le matériel d'injection.

1.2. Pour les personnes séropositives :

- Utiliser des préservatifs pour chaque relation sexuelle (orale, vaginale et anale).
- Pas de partage d'aiguilles ou de dispositifs associés aux drogues ;
- Pas de partage de brosses à dents, rasoir, lime ou tout autre article personnel qui peut porter des traces de sang ;
- Couvrir toutes plaies avec un pansement ;
- Nettoyer toute surface contaminée par le sang infecté avec de l'eau de Javel (1 partie de Javel pour 9 parties d'eau) ;
- Ne pas donner de sang, d'organes ou de sperme pour l'insémination artificielle ;
- Si la femme est enceinte, elle doit recevoir immédiatement un traitement qui évitera à l'enfant de se voir transmettre le VIH.
- Si le partenaire a été exposé au VIH, il faut consulter un médecin le plus rapidement possible, au maximum dans les 72 heures qui suivent. Une PPE peut être donnée.

2. Les outils de la prévention :

2.1. La promotion du préservatif :

➤ Le préservatif masculin :

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

L'efficacité théorique du préservatif masculin est élevée (98 %) mais son efficacité réelle est variable selon les IST, selon les pratiques sexuelles et selon qu'il s'agit de rapports anaux ou vaginaux. Dans les rapports hétérosexuels, la réduction du risque d'infection par le VIH par un usage systématique du préservatif est estimée à 80 % [237]. Dans les rapports homosexuels masculins, la réduction du risque d'infection VIH est estimée, sur la base d'une méta-analyse de cinq cohortes, à 64 % [238]. Ces niveaux d'efficacité plus faibles s'expliquent par la persistance d'une certaine proportion d'incidents par rupture ou par glissement au quotidien.

➤ Le préservatif féminin ou interne :

Un outil de prévention du VIH qui peine à se faire connaître. Il présente plusieurs intérêts.

- Il est une alternative lorsque la négociation du préservatif masculin s'avère difficile dans une relation.
- Il peut être posé (et enlevé) plusieurs heures avant (après) un rapport sexuel.

- Il est plus résistant que le préservatif masculin.
- Sa matière, le nitrile, épouse la chaleur du corps et procure une sensation plus agréable que le latex.
- Il peut donc être utilisé par les personnes allergiques au latex.

2.2 La réduction des risques chez les UDIV :

Le partage, avec une ou plusieurs personnes, de la seringue et du matériel utilisés pour une injection de drogue est, dans tous les cas, une pratique à haut risque de contamination par le VIH face à l'ensemble de ces risques, le meilleur moyen de protection est l'utilisation systématique, pour chaque injection, de matériel de préparation neuf et d'une seringue stérile neuve. La réduction des risques liés aux usages de drogues par voie IV est facilitée par la vente libre de seringues et de trousses de prévention en pharmacie et par la distribution gratuite de matériel d'injection par les associations menant des actions de prévention. Quelques pistes peuvent être envisagées :

- Améliorer l'accessibilité des programmes et des matériels de réduction des risques liés à l'usage de produits psychoactifs, notamment pour les publics les plus désaffiliés.
- Renforcer la couverture vaccinale contre l'hépatite B chez les UDVI
- Inciter fortement au dépistage régulier du VIH, des IST et des hépatites, en facilitant son accès grâce à la multiplicité des offres (médicales, communautaires).
- Favoriser la prévention du VIH et des IST auprès des femmes usagères de drogues.

- Renforcer l'accès à la Réduction des Risques des Drogues (RdR) et aux soins des personnes incarcérées usagères de drogues.
- Réduire le délai entre l'infection et le début du TAR ainsi que le délai entre l'entrée dans le soin et l'initiation de TAR pour les usagers de drogues.

2.3. La connaissance du statut sérologique comme stratégie de prévention du VIH :

Une des stratégies de prévention du VIH couramment utilisées par les hommes gais et les HSH est le « sérotriage », qui consiste à limiter toutes les activités sexuelles – ou seulement celles comportant un risque élevé – aux partenaires qui ont le même statut sérologique. Par exemple, une personne séronégative peut choisir de n'avoir des rapports sexuels sans préservatif qu'avec des partenaires qui sont aussi séronégatifs, ou une personne séropositive peut choisir de n'avoir des relations sexuelles sans préservatif qu'avec des personnes également séropositives. Cette stratégie est utilisée dans différents types de relations – stables, occasionnelles, monogames et non monogames.

➤ Le sérotriage est-il répandu?

Le sérotriage est assez répandu chez les HSH au Canada et dans d'autres parties du monde.

➤ Le sérotriage fonctionne-t-il?

La plus importante étude jamais effectuée sur l'efficacité du sérotriage a analysé des données recueillies auprès de plus de 12 000 HSH séronégatifs en Amérique du Nord [239].

Dans le cadre de cette étude, le sérotriage entre partenaires séronégatifs était défini comme étant le fait de n'avoir des relations sexuelles anales sans préservatif qu'avec des partenaires que l'on croit être séronégatifs.

L'analyse a révélé que le risque d'infection au VIH chez les « sérotrieurs » était 57 % plus faible comparativement aux hommes qui pratiquaient le sexe anal réceptif sans préservatif avec des partenaires séropositifs ou de statut sérologique inconnu. Toutefois, l'étude a également révélé que le risque d'infection au VIH chez les « sérotrieurs » était 82 % plus élevé comparativement aux hommes qui n'avaient pas de relations sexuelles anales sans préservatif. D'autres études ont mené à des résultats semblables, à savoir le sérotriage diminue le risque de façon générale comparativement à l'absence d'une stratégie de prévention quelconque, mais il comporte un risque plus élevé comparativement à l'utilisation de préservatif. [240, 241, 242, 243,244]

2.4. Le dépistage :

Très tôt, le conseil dépistage a été reconnu comme la porte d'accès aux services de prévention et de prise en charge du sida [245]. Des normes et des politiques définies au niveau international ont été adoptées par les pays et adaptées à leurs contextes pour promouvoir, réglementer et assurer un meilleur suivi du développement des services de conseil dépistage [246]. Alors que seulement 10 % des adultes en Afrique subsaharienne étaient informés de leur statut VIH [247], l'OMS et l'ONUSIDA ont proposé en 2007 des méthodes plus actives pour améliorer l'accès au dépistage, d'une part en renforçant le rôle des prestataires dans les services de soins et d'autre part en développant les interventions dans la communauté [248]. Cette vision prônant un accès universel apparaît comme un défi difficile à relever dans les pays pauvres. Comment

passer d'une offre de dépistage quasi inexistante au début des années deux mille à une accessibilité du test de dépistage et du conseil pour 80 % des services de santé, qui figure dans les objectifs de la plupart des plans nationaux ?

L'efficacité des campagnes nationales a été suffisamment prouvée sur le plan international pour que l'OMS en recommande le principe [249].

- La HAS recommande actuellement une proposition de dépistage ciblée aux populations suivantes :
 - Les HSH.
 - Les personnes hétérosexuelles qui ont eu plusieurs partenaires sexuels lors de la dernière année.
 - Les UDVI;
 - Les personnes originaires d'une zone de haute prévalence, notamment d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes;
 - Les PS;
 - Les personnes dont les partenaires sexuels sont séropositives;
 - Les personnes en situation de précarité;
 - L'entourage familial de PVVIH.

2.5. La circoncision :

La circoncision masculine volontaire et médicalisée des adultes a fait la preuve de son efficacité dans le cadre d'une stratégie de prévention diversifiée dans les pays les plus affectés d'Afrique Australe et de l'Est. En se basant sur Trois études récentes, contrôlées et randomisées, ont révélé une réduction du risque de transmission de la femme à l'homme de 50 à 60 p. 100 chez les hommes adultes circoncis [250,251]. Ces résultats ont conduit l'OMS à promouvoir la circoncision masculine dans les pays à forte prévalence.

En aucun cas, cette pratique n'a démontré le moindre bénéfice dans la prévention des relations sexuelles entre hommes. Elle ne se substitue donc pas aux autres méthodes préconisées et ne concerne en aucun cas les pays industrialisés.

2.6. Traitement des IST:

Les données scientifiques recueillies au cours des deux dernières décennies renforcent l'hypothèse selon laquelle les ulcérations génitales et les IST facilitent la transmission du VIH par la voie sexuelle [252], chez l'homme comme chez la femme, les IST favorisent la desquamation des voies génitales, ce qui augmente le pouvoir infectieux du VIH. Par ailleurs, la présence d'une ou plusieurs IST accroît aussi la sensibilité au VIH en mobilisant des cellules inflammatoires sensibles à ce virus dans le tractus génital et également en affaiblissant la barrière qu'opposent les muqueuses à la contamination, en revanche aucune étude clinique n'a pu prouver l'intérêt du traitement de ces infections pour prévenir l'infection par le VIH [253,254].

2.7. Les ARV comme moyen de prévention :

Le rôle du TAR dans la prévention de la transmission du VIH est double.

- La mise sous TAR efficace des PV VIH :
- Réduit le risque de transmission sexuelle du VIH (TasP),
- Réduit le risque de transmission de la mère à l'enfant (PTME).
- La prise d'ARV par les personnes séronégatives selon des schémas codifiés :

- Réduit le risque d'acquisition du VIH après une exposition accidentelle (TPE),
- Réduit le risque d'acquisition du VIH lors d'expositions régulières (PrEP).

2.7.1. Le traitement des personnes atteintes (TasP) :

Le TasP désigne l'ensemble des stratégies préventives fondées sur l'usage de TAR. Il englobe :

- la PTME,
- le TPE,
- la Prep, le gel microbicide à base de TAR.

En 2011, les premiers résultats de l'essai HPTN 052 prouvent que dans des couples hétérosexuels sérodifférents (dont l'un des partenaires est séronégatif pour le VIH et l'autre séropositif), si la personne séropositive est sous TAR bien conduit avec une CV indétectable, le taux de transmission du VIH à l'intérieur du couple est réduit de 96 %.

L'étude Partner concerne plus de 1 100 couples sérodifférents dont près de 35 % de couples homosexuels. Ses résultats à deux ans ont été rendus publics en mars 2014. Ils ne montrent aucune transmission du VIH au sein de ces couples, confirmant l'efficacité du TasP.

La formule I=I (Indétectable = Intransmissible) est donc aussi valable chez les hommes homosexuels que chez les hétérosexuels.

L'étude a été publiée dans le Lancet, le 3 mai 2019.

Les infections qui ont eu lieu pendant la période de suivi :

- Étaient dues à des relations non protégées avec un (e)partenaire extérieur(e) au couple ;
- Ou, si elles étaient liées au/à la partenaire régulier-ère, elles ont eu lieu :
 - Avant la mise sous TAR,
 - Ou avant que la CV ne devienne indétectable,
 - Ou en cas d'échec du traitement.

Une personne séropositive sous TAR efficace et bien suivi, avec une CV indétectable, ne transmet pas le VIH.

2.7.2. La PTME :

Une femme vivant avec le VIH peut transmettre le virus à son enfant :

- Pendant la grossesse,
- Au cours de l'accouchement,
- Lors de l'allaitement.

Sans traitement le taux de transmission de la mère à l'enfant est de 20 à 25 %.

Depuis 1994 les ARV sont employés avec succès pour diminuer ce risque.

L'utilisation d'une association d'ARV chez la mère et l'administration au nouveau-né d'un ARV pendant 4 semaines réduit le risque de TME à 1 % dans les pays industrialisés.

L'allaitement maternel est parfois incontournable dans les pays à ressources limitées. La poursuite du TAR chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement permet alors de réduire le risque de transmission postnatale du VIH.

2.7.3. Le TPE :

Le TPE s'adresse à une personne qui vient de prendre un risque de contamination VIH :

- Rupture ou oubli du préservatif avec un/une partenaire dont on ignore le statut sérologique ou dont on connaît la séropositivité.
- Partage ou réutilisation de seringue lors d'une consommation de drogue.
- Exposition au sang ou à un liquide biologique dans le cadre professionnel ou plus rarement privé lorsque l'évaluation du risque montre que la personne a probablement été exposée.

2.7.3.1. Une trithérapie pour le TPE :

Associe trois médicaments ARV, deux INTI et un IP.

– Quand la personne est vue en consultation par un médecin des urgences, le traitement est prescrit pour une durée initiale de 2 à 4 jours. Les services d'urgence disposent de kits de traitement à cet effet.

Une seconde consultation avec un médecin référent pour le VIH dans un service spécialisé évalue plus finement le risque encouru et le bien-fondé du TPE. Si celui-ci est poursuivi, le médecin rédige une ordonnance pour la suite du traitement qui dure au total 28 jours.

– Quand la personne est vue en consultation par le médecin référent, le TPE est d'emblée prescrit pour 28 jours s'il est jugé nécessaire.

Pour la bonne efficacité du TPE, il est important de prendre complètement les médicaments, jusqu'au bout des quatre semaines, en respectant les horaires spécifiés par le médecin.

2.7.3.2. Quel délai pour agir ?

Le TPE est une urgence. Il doit être initié le plus vite possible après l'exposition au risque, au mieux dans les 4 heures, au plus tard dans les 48 heures.

2.7.3.3. Où aller après un risque ?

Le TPE est une urgence et comme tel, les personnes qui ont un AES doivent donc s'adresser aux services d'accueil et d'urgence des hôpitaux ouverts 24 h sur 24 (SAU 24/24) qui ont la responsabilité de le prescrire.

En cas de prise de risque sexuel il est recommandé de venir aux urgences avec sa/son partenaire. Un test rapide peut être réalisé. En cas de test négatif pour les 2 partenaires, un TPE n'est pas utile.

Si la séropositivité au VIH de l'un des partenaires est connue, le mieux est de se munir des derniers bilans médicaux et ordonnances, documents qui peuvent aider à la décision et la prescription

2.7.3.4. Quand on est sûr de ne pas être contaminé ?

Un premier test de dépistage est réalisé un mois après la fin du TPE. S'il est négatif, un dernier test est réalisé trois mois après la fin du TPE, afin de pouvoir affirmer définitivement la séronégativité.

En effet, si la contamination a lieu, la prise d'ARV perturbe le développement nature de l'infection à VIH c'est pourquoi il faut attendre aussi longtemps après la prise de risque pour être certain de ne pas avoir été contaminé.

2.7.4. La PrEP :

❖ Qu'est-ce que la PrEP ? [255]

« Pré » avant

« Exposition » contact avec le VIH

« Prophylaxie » prévention de l'infection

La PrEP est une nouvelle méthode de prévention qui propose un médicament contre l'infection par le VIH à une personne non infectée par le VIH.

Elle s'adresse à des hommes et des femmes exposés (à partir de l'âge de 15 ans) par leurs pratiques à un haut risque de contracter le VIH. Cette prévention a pour but de réduire le risque d'être infecté.

La PrEP réduit le risque d'infection par le VIH mais ne l'élimine pas et, à la différence du préservatif, ne prévient pas les autres IST, telles que :

La syphilis, la gonococcie, les infections à chlamydiae, l'herpès génital. Par ailleurs, la PrEP ne prévient pas les autres infections transmissibles par le sang comme l'hépatite C.

2.7.4.1. À qui s'adresse la PrEP ? [255]

La PrEP est actuellement recommandée chez tous les adultes et les adolescents (≥ 15 ans) exposés à un haut risque de contracter le VIH (populations cibles sus citées plus haut).

2.7.4.2. Comment accéder à la PrEP ? [255]

Seul un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH, exerçant à l'hôpital ou dans un centre spécialisé dans le dépistage et le diagnostic des infections par le VIH, peut faire la première prescription de la PrEP. Le renouvellement de l'ordonnance peut être réalisé par tout médecin, en ville ou à l'hôpital, dans le cadre du suivi trimestriel (statut VIH, IST, grossesse et effets indésirables). La prescription doit être refaite chaque année à l'hôpital ou dans un CeGIDD.

2.7.4.3. Le Truvada® [255]

Le Truvada® est le seul médicament aujourd'hui disponible pour la PrEP. C'est un TAR qui combine deux molécules anti-VIH : l'emtricitabine (dosé à 200mg) et le fumarate de ténofovir disoproxil (dosé à 300mg). Il en existe des formulations génériques aussi. Il a été mis sur le marché le 21 février 2005 (date de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)), par le laboratoire pharmaceutique américain GILEAD SCIENCES.

Dans la PrEP, TRUVADA® doit être utilisé uniquement chez les personnes séronégatives, selon un test ELISA de 4ème génération. Ce test est fiable dès 6 semaines après la dernière prise de risque.

▪ Le schéma de prévention par TRUVADA® validé par l'AMM est le suivant :

- o Prise continue = 1 comprimé par jour.
- o En cas de prise continue le traitement est réputé efficace après 7 jours de prise chez les hommes et 21 jours chez les femmes. Ce traitement doit être maintenu jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

▪ Le schéma alternatif avec TRUVADA® (hors AMM) :

- o Prise discontinue (ce schéma ne doit pas être utilisé chez les hommes infectés par le virus de l'hépatite B). Ce schéma n'a été étudié que chez des HSH.
 - 1re prise : 2 comprimés à prendre en même temps entre 2h et 24h avant le rapport sexuel.
 - 2e prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 1re prise.
 - 3e prise : 1 comprimé à prendre environ 24h (+/- 2h) après la 2e prise.

En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel.

L'efficacité de la PrEP n'est optimale que si les schémas de prise sont respectés. Une prise oubliée ou décalée expose au risque d'infection par le VIH.

Il est très important que ce médicament soit employé conformément aux indications du médecin. Sinon, il se peut que la quantité de virus du VIH dans le sang augmente et que ce virus développe une résistance à ce médicament.

❖ Quel bilan initial et quel suivi pour le TRUVADA® ? [255]

Un premier bilan, 1 mois avant la prescription de la PrEP, doit être réalisé pour détecter une infection par le VIH et/ou une autre IST, rechercher une insuffisance rénale ou une grossesse. À cette occasion, une vaccination contre les infections à VHB, le virus de l'hépatite A et le HPV peut être proposée selon le calendrier vaccinal. Il est important d'informer sur la nécessité d'éviter les conduites à risque avant le début du traitement.

Le jour de la prescription de ténofovir disoproxil/emtricitabine un nouveau bilan de confirmation (statut VIH et grossesse) est nécessaire.

Un suivi 1 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, permet de réaliser un dépistage régulier du VIH et des autres IST, de surveiller la fonction rénale et de rechercher une grossesse. Chez les adolescents, un suivi rapproché (idéalement tous les mois) doit être mis en place en raison de problèmes d'observance plus fréquents que chez l'adulte.

Ce suivi devra prendre en compte la vulnérabilité spécifique des adolescents sur le plan psychologique et la confidentialité de la prise en charge.

❖ Indications thérapeutiques de TRUVADA® :

– Traitement de l'infection par le VIH-1 :

Truvada est indiqué en association avec d'autres ARV pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1. Truvada est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention.

– PrEP :

Truvada, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en PrEP pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes et les adolescents à haut risque de contamination.

❖ Contre-indications de TRUVADA® :

- Hypersensibilité aux substances actives.
- Utilisation en PrEP chez les sujets séropositifs au VIH-1 ou de statut virologique VIH-1 inconnu.

❖ Interactions du médicament TRUVADA avec d'autres substances : [256]

Certains médicaments peuvent interagir avec le TRUVADA et par conséquent, doivent être évités ou imposent de surveiller régulièrement la fonction rénale : AINS, aminosides, vancomycine, amphotéricine, pentamidine, ganciclovir, amphotéricine B, foscarnet, vancomycine, cidofovir. Le risque de toxicité augmente fortement en cas d'association ténofovir - didanosine, ce qui justifie la réalisation par le médecin de dosages sanguins des médicaments, afin de pouvoir adapter la dose de didanosine. Il faut tenir en compte également, les interactions possibles avec les autres familles de TAR notamment les IP :

▪ Grossesse :

Ce médicament est contre-indiqué durant la grossesse.

▪ Allaitement :

On ignore si l'emtricitabine et le ténofovir sont transmis dans le lait maternel. Étant donné que le VIH peut être transmis par le lait maternel, les femmes porteuses du VIH ne devraient pas allaiter.

2.7.4.4. Molécules ARV à longue durée d'action en Prep :

L'utilisation d'autres molécules ARV que le TRUVADA®, ainsi que d'autres modes d'administration sont également à l'étude. [258] Ainsi, l'utilisation d'ARV LA administrées sous forme parentérale aurait l'avantage d'augmenter l'adhérence en éliminant la contrainte d'une prise quotidienne. Sous cette forme sont notamment étudiés la RPV LA et le CBG, qui ont été testés dans des modèles animaux et dans des premières phases d'étude chez l'homme (phase II).

❖ Des précisions sur l'efficacité du CBG en injection : [259]

L'étude HPTN 083, montre qu'en PrEP, des injections bimestrielles de CBG seraient plus efficaces que les prises quotidiennes orales à base de ténofovir et d'emtricitabine (FTC/TDF ou Truvada®).

Le docteur Raphael Landovitz de l'Université de Californie à Los Angeles, et principal investigateur de l'étude HPTN 083, a confirmé que les injections de CBG étaient bien supérieures, en termes de prévention du VIH, que les prises orales.

Les auteurs ont constaté 39 infections chez les participants utilisant des pilules, soit une incidence de 1,22% par an, et 13 infections chez les participants ayant utilisé des injections de CBG, soit 0,41% d'incidence. Ce qui signifie qu'il y a eu 66% d'infections en moins dans le groupe bénéficiant des injections de CBG (IC: 95%). L'analyse du Comité Indépendant (DSMB) avait précédemment annoncé un chiffre de 69%, mais ce chiffre a été revu à la baisse à cause d'une infection survenue dans le groupe CBG.

Au total, 52 infections par le VIH ont donc été observées pour 6389 personnes par année pendant l'étude, soit une incidence de 0,81% par an, ou une infection par an pour 123 personnes. Précisons que l'auteur ne parle pas ici de pourcentage d'efficacité absolue des méthodes de PrEP. (Les précédentes études ont montré une efficacité de la PrEP orale au moins supérieure à 86%.) Ce 66% indique que, dans le cadre de cette étude, le CBG en injection est 66% plus efficace que la prise orale de Truvada®

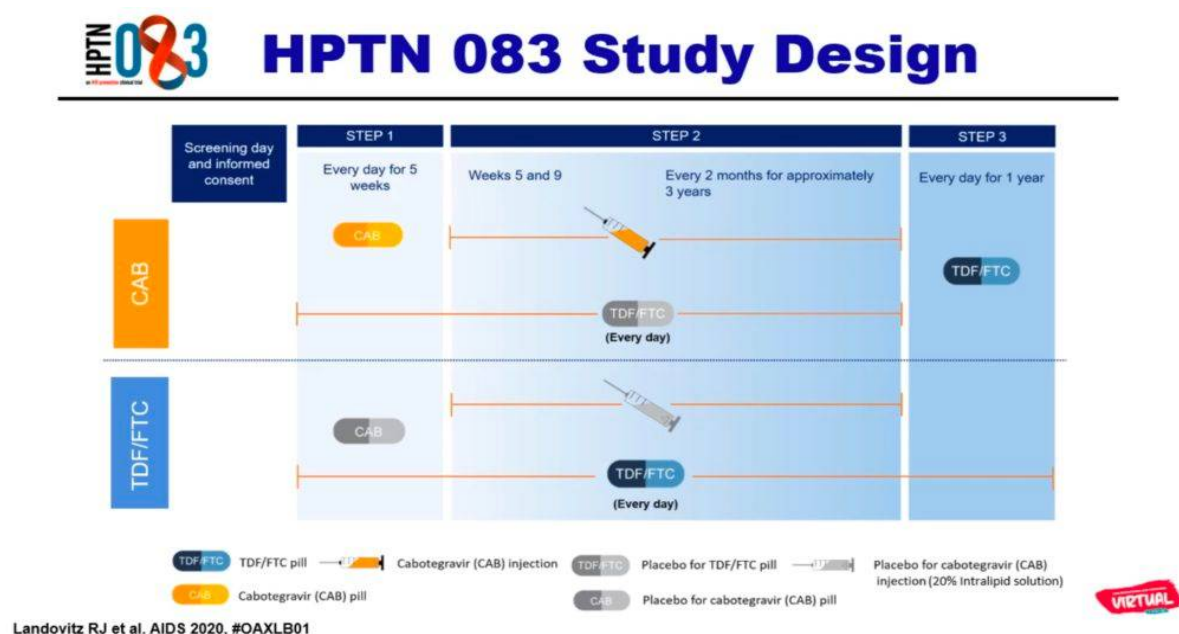


Figure 52: La conception de l'étude HPTN 083 [260].

❖ Observance et séroconversions :

L'efficacité supérieure de l'injection serait due aux problèmes d'observance des personnes prenant des pilules, car, ça peut sembler évident, mais la PrEP ne fonctionne que si on la prend régulièrement. La concentration des médicaments dans le sang des participants a donc été contrôlée – de manière

aléatoire et non systématique pour le moment – dans le bras des personnes sous PrEP orale. Et si 75% d’entre eux avaient des concentrations suffisamment élevées pour indiquer une prise quotidienne, chez 13% des personnes testées, le médicament n’a pas pu être détecté, révélant des pauses ou des prises trop espacées. Sans prise régulière, ces personnes n’étaient pas protégées face au VIH.

❖ Des effets indésirables non négligeables :

De nombreuses personnes du groupe CBG (81%) ont signalé des réactions au site d’injection, beaucoup plus que dans le bras placebo (31%). Cependant, ce nombre a chuté dans les deux groupes au fil du temps, pour atteindre respectivement 20-30% après la huitième injection (sur 20) et zéro dans le groupe placebo. Seules 2,2% des personnes ont souhaité interrompre les injections de CBG à cause des effets indésirables.

Parmi les autres effets secondaires, un taux significativement plus élevé de diminution de la clairance de la créatinine chez les participants : chez 72% de ceux qui prenaient la PrEP orale, et chez 68,5% de ceux qui prenaient du CBG.

Notons enfin que les participants sous CBG ont vu leur poids augmenter plus que les participants sous PrEP orale (1,3 kg contre 0,3 kg sur deux ans), la différence étant plus marquée dans les 40 premières semaines.



Conclusion

L'épidémie du VIH continue de progresser. En effet, à l'heure actuelle, la prévalence mondiale chez les adultes (âgés de 15 à 49 ans) compte 38 millions de PVVIH. La mise au point d'un vaccin est un objectif de recherche prioritaire. Mais ce virus oppose de nombreux obstacles, car ses capacités exceptionnelles à muter en font un virus aux mille visages.

Le VIH affaiblissant progressivement le système immunitaire et sans traitement, la maladie évolue vers le stade ultime dit sida. Cet état est marqué par l'apparition de maladies dites «opportunistes». Dont la TB qui est le premier facteur de mortalité chez les personnes

VIH-positives, on retrouve aussi la candidose, la pneumonie, les infections à l'herpès, et aussi des cancers (notamment des lymphomes et le sarcome de Kaposi et aussi le cancer invasif du col de l'utérus.).

Le diagnostic de l'infection par le VIH/sida repose sur une prise de sang qui permet de déterminer si la personne possède des Ac contre le VIH.

Un dépistage précoce de cette infection est primordial afin d'établir un diagnostic et aussi pour prévenir des cas nouveaux.

Les allègements thérapeutiques proposent des alternatives au dogme de la trithérapie quotidienne astreignante pour les patients, afin d'améliorer leurs qualités de vie.

La réduction du nombre de nouvelles infections via la mise au point de nouveaux outils et stratégies de prévention reste une priorité, d'où le concept de la prévention combinée qui repose sur trois grandes stratégies :

1. L'utilisation des préservatifs
2. Le recours au dépistage
3. Les avancées des traitements qui reposent sur les TAR :

Indétectable = intransmissible, PrEP, TPE.



Résumé

Titre : Les dernières modalités de diagnostic et de traitement du VIH.

Auteur : ELMOADEN Jihane.

Directeur de thèse : Pr.SEKHSOKH Yassine.

Mots-clés : VIH/sida, Elisa, Western-Blot, autotest VIH, TROD, allègement thérapeutique, prévention combinée

Le VIH est un rétrovirus du genre lentivirus qui infecte les cellules TCD4 du système immunitaire. Il les endommage et les détruit pour se propager.

Il existe deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Le premier est le plus répandu, alors que le VIH-2 est moins pathogène et il est en grande partie logé en Afrique de l'ouest. Ainsi quand nous disons généralement le VIH, nous nous référons à VIH-1.

Dans le cas où la séropositivité n'est pas diagnostiquée/dépistée, le VIH évolue progressivement en quatre grandes phases. Au début c'est La primo-infection qui se manifeste souvent par un syndrome pseudo-grippal et qui s'en suit d'une phase asymptomatique, pendant laquelle il n'y a pas forcément beaucoup de symptômes ressentis. Et puis vient la phase d'accélération où les CD4 chute plus rapidement et ceci est due à l'épuisement du contrôle immunitaire. Et enfin la phase sida qui est marquée par l'apparition des maladies opportunistes.

Le seul moyen de savoir si une personne est séropositive ou non, est de faire un dépistage. Trois tests de dépistage du VIH sont actuellement disponibles:

- Le test Elisa, dit de 4e génération. Le Western-Blot qui sert de test de confirmation en cas de résultat positif.
- Le test rapide ou Trod (test rapide d'orientation diagnostique).
- L'autotest.

Les traitements contre le VIH/sida comportent deux principaux volets : le traitement immédiat par les TAR et le traitement des maladies opportunistes.

Ils sont surtout à base de trithérapies ARV. Cependant Une médication ARV quotidienne est astreignante et multiplie le risque d'une mauvaise observance qui à son tour expose à l'émergence des résistances aux traitements. Parmi les stratégies d'optimisation des traitements, l'allègement thérapeutique qui propose des alternatives au traitement à vie par une trithérapie. Il peut passer par, la réduction des dosages des médicaments ou le nombre de molécules ainsi que par la diminution du nombre de jours de prise du traitement. De nouveaux médicaments, avec des demi-vies prolongées, ou des traitements à base d'Acs neutralisants à large spectre, et des nouvelles cibles thérapeutiques ainsi qu'une thérapie génique, sont également proposés afin d'élaborer des stratégies d'entretien allégé.

En matière de prévention le paradigme de prévention combinée articule de façon conjointe la prévention primaire, le dépistage et le traitement au moyen des ARV et augmente ainsi l'efficacité des mesures préventives habituelles qui sont basées uniquement sur l'une ou l'autre de ces stratégies.

Abstract

Title: The latest methods for diagnosing and treating HIV.

Author: ELMOADEN Jihane

Thesis Director: Pr.SEKHSOKH Yassine.

Keywords: HIV / AIDS, Elisa, Western-Blot, HIV self-test, TROD, therapeutic relief, combined prevention

HIV is a retrovirus of the lentivirus genus that infects TCD4 cells of the immune system. It damages them and destroys them to spread.

There are two types of HIV: HIV-1 and HIV-2. The former is the most widespread, while HIV-2 is less pathogenic and is largely housed in West Africa. So when we generally say HIV, we are referring to HIV-1.

In the event that HIV status is not diagnosed / tested, HIV progressively progresses in four main phases. At the beginning it is the primary infection which often manifests itself as a flu-like syndrome and which follows an asymptomatic phase, during which there are not necessarily many symptoms felt. Then comes the acceleration phase where the CD4 cells drop more quickly and this is due to the exhaustion of immune control. And finally The AIDS phase which is marked by the appearance of opportunistic diseases.

The only way to know if a person is HIV positive or not is to get tested. Three HIV tests are currently available :

- The so-called 4th generation Elisa test. The Western-Blot which serves as a confirmation test in the event of a positive result
- The rapid test or Trod (rapid diagnostic orientation test),
- The self-test.

Treatment for HIV / AIDS has two main components: immediate treatment with ART and treatment for opportunistic diseases.

They are mainly based on ARV triple therapy. However, daily ARV medication is onerous and increases the risk of poor adherence, which in turn exposes resistance to treatment. Among the treatment optimization strategies, therapeutic relief, which offers alternatives to lifelong treatment with triple therapy. It can go through, the reduction of the dosages of the drugs or the number of molecules as well as by the decrease in the number of days of taking the treatment. New drugs, with prolonged half-lives, or broad-spectrum neutralizing Ac-based treatments, and new therapeutic targets as well as gene therapy, are also being proposed to develop lean maintenance strategies.

In terms of prevention, the combined prevention paradigm jointly articulates primary prevention, screening and treatment with ARVs and thus increases the effectiveness of the usual preventive measures which are based solely on one or the other of these strategies.

ملخص

العنوان: آخر المستجدات في تشخيص و علاج فيروس نقص المناعة البشرية.

من طرف : جهان المودن.

مدير الأطروحة: الأستاذ ياسين سخسوخ.

الكلمات الرئيسية: HIV/ نقص المناعة المكتسبة، إلبسا، ويستيرن بلوت ، إختبار التوجيه التشخيصي السريع، الإختبار الذاتي، التخفيف العلاجي، الوقاية المشتركة.

فيروس نقص المناعة البشرية هو فيروس ارتجاعي من جنس الفيروس البطيء الذي يصيب خلايا CD4 في جهاز المناعة فيدمرهم حتى يتمكن من الإنتشار .

هناك نوعان من فيروس نقص المناعة البشرية: HIV-1 و HIV-2 الأول هو الأكثر انتشاراً، في حين أن النوع الثاني يعد أقل إمرأاً و ينتشر إلى حد كبير في غرب إفريقيا. لذلك عندما نتحدث بشكل عام عن فيروس نقص المناعة البشرية، فإننا نشير إلى HIV-1.

في حالة عدم تشخيص / اختبار حالة فيروس نقص المناعة البشرية، فإن هذا الأخير يتطور تدريجياً في أربع مراحل رئيسية. في البداية، تكون العدوى الأولية و التي تظهر غالباً على أنها متلازمة شبيهة بالإنفلونزا وتليها فيما بعد مرحلة بدون أعراض، حيث قد لا يشعر خلالها المصاب بالعديد من الأعراض. ثم تأتي مرحلة التسارع حيث يقل عدد خلايا CD4 بوثيرة أكبر وهذا بسبب استنزاف التحكم في المناعة. وأخيراً مرحلة الإيدز التي تتميز بظهور الأمراض الانتهازية .

و يعد إجراء الإختبار هو الوسيلة الوحيدة لمعرفة ما إذا كان الشخص مصاباً بفيروس نقص المناعة البشرية أم لا. حالياً تتوفر ثلاثة اختبارات لفيروس نقص المناعة البشرية :

* إختبار إلبسا أو ما يسمى بإختبار الجيل الرابع. ويستيرن بلوت : و الذي يعمل كإختبار تأكيد في حالة وجود نتيجة إيجابية .

* الإختبار السريع إختبار التوجيه التشخيصي السريع (TROD).

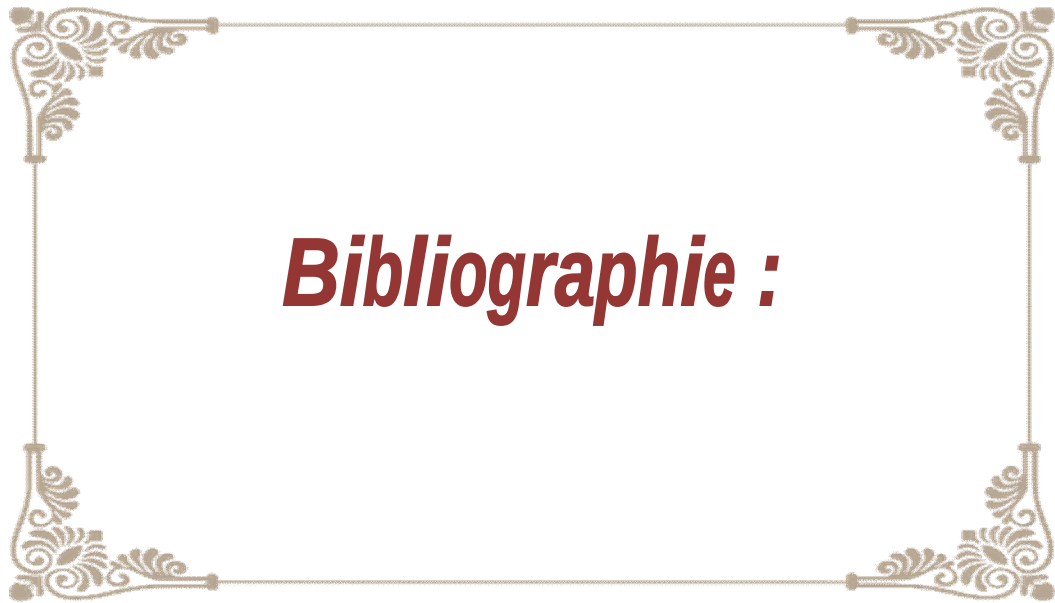
* الإختبار الذاتي .

يتكون علاج فيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز من مكونين رئيسيين: العلاج الفوري بمضادات الفيروسات القهقرية وعلاج الأمراض الانتهازية.

ويعتمد في ذلك أساساً على العلاجات الثلاثية المضادة للفيروسات القهقرية. ولكن الإلتزام اليومي باتباع هذا نوع من الأدوية يعد مرهقاً مما يزيد من خطر ضعف الإلتزام ، والذي يعرض بدوره لاكتساب الفيروسات للمقاومة للأدوية.

من بين استراتيجيات تحسين العلاجات، التخفيف العلاجي و الذي يقدم بدائل للعلاج الثلاثي مدى الحياة. وذلك عن طريق تقليل جرعات الأدوية أو عدد الجزيئات وكذلك تقليل عدد أيام العلاج بالإضافة إلى استراتيجيات علاجية أخرى و التي برهنت على فعاليتها و منها إقتراح عقاقير جديدة ذات فترات نصف عمرية طويلة، أو علاجات واسعة النطاق تعتمد على مضادات حيوية مبطللة المفعول ذات طيف واسع، و اللجوء إلى أهداف علاجية جديدة بالإضافة إلى العلاج الجيني. و كل هذه الوسائل تندرج في إطار استراتيجية التخفيف العلاجي .

فيما يتعلق بالوقاية، فإن نموذج الوقاية المشتركة والذي يشمل وسائل وقائية متعددة في آن واحد. منها الوقاية الأولية، إضافة إلى الفحص والعلاج باستخدام مضادات الفيروسات القهقرية ، مما يزيد من فعالية التدابير الوقائية المعتادة و التي تعتمد فقط على واحدة أو أخرى من هذه الاستراتيجيات.



- [1] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020. UNAIDS. AIDSinfo website; accessed July 2020, <http://aidsinfo.unaids.org/>. UNAIDS. Core Epidemiology Slides; July 2020. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet; July 2020; UNAIDS. UNAIDS data 2020, July 2020.
- [2] Sub-Saharan Africa constitutes as East and Southern Africa and West and Central Africa.
- [3] **Spano J. P., Costagliola D., Katalma C.:** « Tumeurs malignes non opportuniste » et l'infection à VIH : La lettre de l'infectiologie, 2006 vol. 21 : N° 1, 18- 24
- [4] **Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al.** Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
- [5] **Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al.** Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493-505.
- [6] Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Dépistage de l'infection VIH en France 2009-2011. Synthèse des études et recherches. Paris: ANRS; 2013. <http://www.anrs.fr/content/download/5016/27855/file/D%C3%A9pistage%20de%20l%27infection%20VIH%20en%20France%202009-2011.pdf>
- [7] **Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R, et al.** Découvertes de séropositivité VIH et sida - France, 2003-2012. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014(9-10):154-62.
- [8] **Bassett IV, Chetty S, Giddy J, Reddy S, Bishop K, Lu Z, Losina E, Freedberg KA, Walensky RP.** Screening for acute HIV infection in South Africa: Finding acute and chronic disease. *HIV Med.* 2011;12(1):46–53. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [9] Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Genève: OMS; 2002. Améliorer l'accès aux traitements Antirétroviraux dans les pays à ressources limitées: Recommandations pour une approche de santé publique. [[Google Scholar](#)]
- [10] **Jong MD, Boer RJ, Wolf F, Foudraine NA, Boucher CA, Goudsmit J, Lange JM.** Overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment. *AIDS*. 1997;11(11):79–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [11] **Nsakala G, Coppieters Y, Kayembe P, Eloko G.** Determinants associated with the practice of double STI / HIV / AIDS and teenage pregnancy among adolescents in schools in Kinshasa, DR Congo. *Journal of Epidemiology and Public Health*. 2013;10:59–72. [[Google Scholar](#)]
- [12] **Katharina Kranzer, Darshini Govindasamy, Nathan Ford, Victoria Johnston, Stephen Lawn D.** Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17383. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [13] **Wilson E, Sereti I.** Immune restoration after antiretroviral therapy: the pitfalls of hasty or incomplete repairs. *Immunol Rev*. 2013;254(1):343–354. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [14] **Ume Abbas, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors J.** Antiretroviral Therapy and Pre-exposure Prophylaxis: Combined Impact on HIV Transmission and Drug Resistance in South Africa. *J Infect Dis*. 2013;208(2):224–234. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [15] **Badré-Sentenac S, Essomba C, Commeyras C, Kouanfack C, Rey JL.** Utilisation du renouvellement des ordonnances d'antirétroviraux comme indicateur d'observance à Yaoundé *J Pharm Clin*. 2005;24(4):225–31. [[Google Scholar](#)]
- [16] http://www.anrs.fr/sites/default/files/2017-10/ANRS_170_quatuor.pdf
- [17] **Sculier D, et al.** MONODO : Peripheral blood and cerebrospinal fluid viremia of 24-weeks MONOtherapy of Dolutegravir in HIV virologically suppressed patients. IAS 2017 poster MOPEB0325.

- [18] **Whitfield T, et al.** Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: Evidence to date. HIV/AIDS- Research and Palliative Care, 14 October 2016.
- [19] **Buzzi M, et al.** Dolutegravir-based simplified maintenance therapy in hiv-infected patients a systematic review and meta-analysis. Abstract oral presentation 6th European AIDS Conference, Milan, October 26th 2017.
- [20] ***Llibre JM, et al.** SWORD 1 & 2: Switch to DTG + RPV Maintains Virologic Suppression Through 48 weeks, a phase III study. CROI 2017 Abstract 2421.
- [21] **Margolis DA, et al.** Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE) : A randomised, phase 2b, dose-ranging trial. Lancet Infect Dis 2015 15:1145-55.
- [22] ****Margolis DA, et al.** Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non inferiority trial. Lancet 2017;390:1499-510.
- [23] **DS Krakower KH. Mayer** Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV infection : Current status, future opportunities and challenges. Drugs 2015 (75) [\[Medline\]](#)
- [24] **Hervé J. A Fleury** (trad. fr), Virologie humaine, Masson, 2002, 288 p. (ISBN 2-294-00815-4, lire en ligne [\[archive\]](#)), « VIH-1 et VIH-2 - Historique », p. 164.
- [25] **(en) Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp P M.** « AIDS as a zoonosis : scientific and public health implications » Science 2000, 287, 607-14. PMID 10649986 [\[archive\]](#) Science [\[archive\]](#).
- [26] **François Simon,** « Le point sur l'origine du VIH et sa diffusion dans l'espèce humaine » [\[archive\]](#), mai 2001 (consulté le 28 janvier 2008)
- [27] **Huet T, Cheynier R, Meyerhans A. et al.** « Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1 » Nature 1990, 345;356-9. PMID 2188136 [\[archive\]](#) Nature [\[archive\]](#).
- [28] **IRD,** « Vingt-cinq ans après la découverte du virus du sida, des chercheurs identifient son réservoir naturel » [\[archive\]](#) [\[PDF\]](#), 24 mai 2006 (consulté le 29 juillet 2008).

- [29] **James H. Strauss et Ellen G. Strauss**, Viruses and human disease, San Diego, Academic Press, 2002 (ISBN 0-12-673050-4), « Viruses That use reverse transcriptase : the origins of HIV », p. 204 et 205.
- [30] **Élie Tolédano, Nicolas Vabret, Patrice Gouet et Antoine Corbin**, « Épidémiologie des virus de l'immunodéficience humaine (HIV) » [archive] [XML], Département de biologie de l'École normale supérieure de Lyon (consulté le 2 octobre 2008).
- [31] **Ouattara.M.** Association cancer du col de l'utérus et l'infection par le VIH dans le service de gynéco- obstétrique de l'hôpital Gabriel Touré. Th ; Méd ; Bamako, 2005 ; n°140.
- [32] https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ffr.wikipedia.org%2Fwiki%2FVirus_de_l%2527immunod%25C3%25A9ficience_humaine&psig=AOvVaw32zncdlGyFZIMxynPxklno&ust=1604871958499000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCICMyY-08ewCFQAAAAAdAAAAABAD
- [33] <https://www.catie.ca/fr/vih-canada/4/4-1/4-1-2>
- [34] **ASSA : Koffi Eric** Dispensation des antirétroviraux en Afrique : l'expérience ivoirienne : Thèse Pharm, Bamako, 2005; n° 62.
- [35] **Rozenbaum W.:** Les dossiers du praticien. Guide infection à VIH 2001.
- [36] **Andreani T, Modigliani R, Le Charpentier Y, et al.** Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis : possible transmission by haitian whole blood. Lancet 1983 ; 1 : 1187-91.
- [37] **Ward JW, Deppe DA, Samson S, et al.** Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1987 ; 106 (1): 61-2.
- [38] **Reydiboyan M, Lapone A, Brunet JB.** Étude des cas de SIDA d'origine présumée transfusionnelle. Bull Epidemiol Hebd 1988 ; 22: 85-6.
- [39] **Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al.** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. N Engl J Med 1984 ; 310 : 69-81.
- [40] **Rozenbaum W.** Les dossiers du praticien. Guide infection à VIH 2001.

- [41] **Amadou.A, N. Kouka, Elhadj Mahamane.A & Chanteau.S.** Évaluation de cinq tests rapides et de deux algorithmes pour le diagnostic de l'infection par le VIH au Niger, *Virologie*, 2004, 2687, Pages 5-8.
- [42] **Alain Berebi.** Le SIDA au féminin. Paris: DOIN, 2001; 204-5 ; 308p
- [43] **Barre-Sinoussi F.** VIROLOGIE FONDAMENTALE DE L'INFECTION VIH IN : GIRARD PM ; KATLAMA C. ET PIALOUX G, EDS. VIH. PARIS; DOIN 2001; P 3- 19.
- [44] **Sangare. S.** Etude des dermatoses inflammatoires et tumorales observées chez les patients vivant avec le VIH dans trois centres de Bamako. Thèse Méd, Bamako Mali, 2005 ; n° 187; 90p.
- [45] **Ouedraogo H.W.** Performance de 7 tests de dépistage du VIH utilisés au CNTS de Bamako. Thèse Phar, Bamako Mali, 2005 ; n° 18; 89p
- [46] **ASSA : Koffi Eric** Dispensation des antirétroviraux en Afrique : l'expérience ivoirienne : Thèse Pharm, Bamako, 2005; n° 62.
- [47] <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida/facteurs-risque.html>
- [48] Mise en œuvre de la déclaration politique sur le VIH/sida. Rapport national 2020, période considérée : année 2019. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les Maladies– Ministère de la santé publique, Maroc.
- [49] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet, July 2020.
- [50] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020. UNAIDS. AIDSinfo website; accessed July 2020, available at: <http://aidsinfo.unaids.org/>. UNAIDS. Core Epidemiology Slides; July 2020.
- [51] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020.
- [52] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020. UNAIDS. AIDSinfo website; accessed July 2020, <http://aidsinfo.unaids.org/>. UNAIDS. Core Epidemiology Slides; July 2020. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet; July 2020; UNAIDS. UNAIDS data 2020, July 2020.

- [53] UNAIDS. Press release: UNAIDS report on the global AIDS epidemic shows that 2020 targets will not be met because of deeply unequal success; COVID-19 risks blowing HIV progress way off course; July 2020.
- [54] UNAIDS. Women and HIV – A spotlight on adolescent girls and young women, March 2019.
- [55] Sub-Saharan Africa constitutes as East and Southern Africa and West and Central Africa.
- [56] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020. UNAIDS. UNAIDS 2016-2021 Strategy; Aug. 2015.
- [57] WHO. Tuberculosis, fact sheet,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>.
- [58] WHO. Global tuberculosis report; 2019.
- [59] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update: Seizing the Moment; July 2020. UNAIDS. AIDSinfo website; accessed July 2020, <http://aidsinfo.unaids.org/>. UNAIDS. Core Epidemiology Slides; July 2020. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet; July 2020; UNAIDS. UNAIDS data 2020, July 2020.
- [60] https://static.mediapart.fr/etmagine/default/files/2020/12/01/vih-statistique-monde-2020-1.jpg?width=828&height=580&width_format=pixel&height_format=pixel
- [61] [file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/UNAIDS_FactSheet_fr%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/UNAIDS_FactSheet_fr%20(3).pdf)
- [62] United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development; 2015.
- [63] United Nations, “Official List of MDG Indicators,” webpage, <http://unstats.un.org/unsd/mdg/Host.aspx?Content=Indicators/OfficialList.htm>.
- [64] UNAIDS. Global AIDS Update 2016; 2016.
- [65] UNAIDS. Fast-Track: ending the AIDS epidemic by 2030; 2014.
- [66] UNAIDS. UNAIDS 2016-2021 Strategy; Aug. 2015.

- [67] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics – 2020 fact sheet; July 2020.
- [68] UNAIDS. 2020 Global AIDS Update; July 2020.
- [69] [UNAIDS. “2023 AIDS Targets,” webpage,
https://www.unaids.org/en/topics/2025_target_setting.
- [70] https://www.biotop.net/Physiopathologie/sida_infection.htm
- [71] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_fixation.gif
- [72] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_fusion.gif
- [73] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_penetr.gif
- [74] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_ARN_transcr1.gif
- [75] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_ARN_transcr2.gif
- [76] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_ARN_transcr3.gif
- [77] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_integr1.gif
- [78] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_integr2.gif
- [79] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_transcr.gif
- [80] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_traduc1.gif
- [81] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_traduc2.gif
- [82] https://www.bio-top.net/Schemas/VIH_LT4_bourg.gif
- [83] <https://www.chu-clermontferrand.fr/Documents/file/CoreVIH/Onglet%20PRISE%20EN%20CHARGE/Protocoles%20de%20soins%20%C3%A0%20l'attention%20des%20professionnels/CLASSIFICATION-DES-MANIFESTATIONS-CLINIQUES-ET-ANOMALIES-BIOLOGIQUES.pdf>
- [84] « U.S. Agency for International Development ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usaid.gov/>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [85] **Vanhems P, Allard R, Cooper DA, et al.** Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness : Is the diagnosis too restrictive ? Clin Infect Dis 1997;24:965-70.

- [86] **Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH.** Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1 : Review of 31 cases. Clin Infect Dis 1993;17:59-65.
- [87] https://www.google.com/search?q=Ad%C3%A9nopathie+cervicale+ant%C3%A9rieure+chez+un+patient+atteint+de+mononucl%C3%A9ose+infectieuse.&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiSutW19KnnAhU_VRUIHRdZAdgQ_AUoAXoECA0QAw&biw=1366&bih=657#imgsrc=XNXxOquJiquNzM:
- [88] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms-36/images/30689_1.gif/520836-1-fre-CH/30689_1.gif_i1140.gif
- [89] **Zaunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA.** Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. Aids 1995;9:561-6.
- [90] https://fr.wikipedia.org/wiki/Syndrome_d%27immunod%C3%A9ficience_acquise#/media/Fichier:Sympt%C3%B4mes_du_SIDA.svg
- [91] (en)Effects of inhalant nitrites on VEGF expression: a feasible link to Kaposi's sarcoma? [archive]
- [92] ↑ « (en)Correlates of Prevalent and Incident Kaposi' Sarcoma »(Archive • Wikiwix • Archive.is • Google • Que faire ?) « The relationship of amyl nitrite use to KSHV seroincidence was further investigated by adding the significant univariate variables to the model, one at a time. The OR did not change after adding either HSV-2 infection or bacterial STIs to the model, but it declined from 7.0 (95% CI, 2.0-24.9) to 5.5 (95% CI, 1.4-20.8) after adding a reported history of bathhouse use. Thus, these variables did not mitigate the association between amyl nitrite use and KSHV seroconversion. »
- [93] ↑ (en)HIV as a surrogate marker for drug use: a re-analysis of the San Francisco Men's Health Study [archive]
- [94] ↑ , (en)Effects of inhalant nitrites on VEGF expression: a feasible link to Kaposi's sarcoma? [archive], op. cit..
- [95] ↑ Le Sida déclaré [archive], article sur www.doctissimo.fr.
-

- [96] <https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fpepite-depot.univ-lille2.fr%2Fnuexo%2Fsite%2Fesupversions%2F3eed9cec-4e4f-4adf-b01f-334c39d3ce45&psig=AOvVaw0AnqLGszn0qCTMNIQfjlB2&ust=1607988462890000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCMjvwOeOzO0CFQAAAAAdAAAAABAD>
- [97] https://lh3.googleusercontent.com/proxy/SCN8dx_EoPIunDz4az6y1VEmjIRznCCzC6qf-sVaUrXq3I5VI06ZR0wbua3FkYMIzIfdeN5BMuB38faS88uexWlnw4DfSuS7pxZcu4sB3w77GIjeaE4UR27J6dPbxDi7HF_szU
- [98] https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/a0/Human_tongue_infected_with_oral_candidiasis.jpg/220px-Human_tongue_infected_with_oral_candidiasis.jpg
- [99] <https://image.slidesharecdn.com/candidose-130108191130-phpapp01/95/candidose-19-638.jpg?cb=1357672404>
- [100] https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwiEzebm_6nnAhWRFxQKH4OBfkQjRx6BAgBEAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.larousse.fr%2Fencyclopedia%2Fimages%2FHerp%25C3%25A8s_buccal%2F1006989&psig=AOvVaw1uQaeHSBMzoNxHreHFAYH5&ust=1580428149798241
- [101] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwi0-fiIgKrnAhUd8uAKHaF3D2AQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.snfc.org%2Finformations-maladies%2Finfections-sexuellement-transmises%2Flherpes-anal%2F&psig=AOvVaw3HnVCr7czxDix2d4FDjbei&ust=1580428222479346>
- [102] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwjIktPmgKrnAhWQHRQKHTIyCNcQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.gynecologie-pratique.com%2Fjournal%2Farticle%2F0012890-herpes-genital-situation-actuelle-et-perspectives&psig=AOvVaw1PeG8KIdJJkNwi3v-s-I11&ust=1580428409859359>

- [103] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwiL2uCSgar nAhURohQKHdUyC7IQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Flesprosdela petiteenfance.fr%2Fbebes-enfants%2Fsante-prevention%2Ffiche-maladies-et-petits-maux%2Fle-molluscum-contagiosum-les-pros-face-une-contagiosite-longue-duree&psig=AOvVaw3bw2ej5CTtOm3C7GK-NS5M&ust=1580428511048519>
- [104] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwjI dnzgarn AhUc8uAKHaBJArEQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.pinterest.com %2Fpin%2F392235448787108244%2F&psig=AOvVaw0j3UJvRLe66moAmmlJioV 5&ust=1580428713443757>
- [105] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwjDrM- igqrnAhVp5OAKHegEBMUQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.msdm anuals.com%2Ffr%2Fprofessional%2Ftroubles-dermatologiques%2Ftroubles-de-la- k%25C3%25A9ratinisation%2Fichtyose&psig=AOvVaw0ly4KW1GpToMA5NZSC 5Hn8&ust=1580428813324392>
- [106] https://fr.wikipedia.org/wiki/Dermatophytose_de_la_peau_glabre
- [107] https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwix- dOaharnAhUnzYUKHeJXDCAQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.wi kiwand.com%2Ffr%2FPapillomavirus_humain&psig=AOvVaw08LDUgwYhtDum6 an8D2COf&ust=1580429601363469
- [108] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&ved=2ahUKEwjizdz2harn AhVD4YUKHTvMCWsQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedir ect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS0151963815004846&psig=AOvVaw1A g4aEhKPFobkbCjGCjfWG&ust=1580429792512372>
- [109] <https://lacupuncture.ca/le-traitement-du-zona-et-de-la-nevralgie-post-herpetique- post-zona-par-lacupuncture-et-les-herbes-chinoises/>
- [110] <https://www.google.com/url?sa=i&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ah UKEwi80MHzhqrnAhVEzRoKHTYfC8cQjRx6BAgBEAQ&url=https%3A%2F%2 Fpsychologie- sante.tn%2Fgingivite%2F&psig=AOvVaw3LTkSXvpJgrvplSpiJQmIF&ust=158043 0043384092>

- [111] https://www.google.com/search?q=L%C3%A9sions+cutan%C3%A9es+d%27un+sarcome+de+Kaposi.&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjmk5qd96nnAhWpVRUIHQ2nDdwQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=657#imgsrc=A-2JjuZUU2c-UM:
- [112] **Bouchard C.** Urgences neurologiques au cours de l'infection par le VIH. Lettre Neur 2001; 4 (5): 199-203.
- [113] **Broucker T.** Atteintes neurologiques au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte. Lettre Neurol 2010, 14(10): 328- 37.
- [114] **Broucker T.** Complications neurologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Pratique Neurologique – FMC 2013; 4: 213-228.
- [115] **Ibos-Auge N, Broucker T.** Encéphalite aiguë due au VIH. Pratique Neurologique-FMC 2012; 3:45- 49.
- [116] **Rakendra S, Manjot K, AND Deepak A.** Neurological complications in late-stage hospitalized patients with HIV disease. Ann Indian Acad Neurol 2011; 14(3): 172-177.
- [117] **Atangana R, Bahebeck J, Mboudou ET.** Troubles neurologiques chez les porteurs du virus d'immunodéficience humaine à Yaoundé. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé 2003;13 (3).
- [118] **Antinori A, Arendt G, Becker Jt, Brew Bj, Byrd Da, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton Rk, Joseph J, Marra CM, Mcarthur JC, Nunn M, Price Rw, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE** Updated research nosology for HIV associated neurocognitive disorders. Neurology 2007; 69: 1789- 99.
- [119] **Cysique LA, Brew BJ.** Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. Neuropsychol Rev 2009; 19: 169-85.
- [120] http://www.jim.fr/e-docs/00/01/22/12/media_image1.jpg

- [121] **Barin F, Simon F.** Les outils du dépistage de l'infection par le VIH: concepts, progrès et limites. *Virologie*. 2013;17(3):171-81.
- [122] <https://slideplayer.fr/slide/12034865/69/images/21/Cin%C3%A9tique+d%E2%80%99apparition+des+marqueurs+de+l%E2%80%99infection+%C3%A0+VIH.jpg>
- [123] **Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH. Doin. Rueil-Malmaison; 2007.**
- [124] <http://www.technobio.fr/article-18589062.html#:~:text=Le%20test%20ELISA%20indirect%3A&text=La%20premi%C3%A8re%20%C3%A9tape%20appel%C3%A9e%20%22coating,%C2%B0C%20pendant%20une%20nuit.>
- [125] <https://images.aatbio.com/resources/assaywise/2012-1-1/schematic.jpg>
- [126] <http://idata.over-blog.com/0/55/21/84//DAS-ELISA.JPG>
- [127] SIDA: critères proposés par l'OMS pour l'interprétation des épreuves d'immunotransfert concernant les virus VIH-1, VIH-2, HTLV-I/HTLV-II. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*. 1991;69(1):131-5.
- [128] <http://img.over-blog.com/346x500/4/17/63/99/hivtest.gif>
- [129] **Pr S.Fafi-Kremer.** Diagnostic virologique du VIH-Seminaire de formation. Novembre 2013. En ligne :
http://www.sfls.aei.fr/ckfinder/userfiles/files/Formations/diaporamas/2013/trod-vih-s-fafikremer_sfls-2013.pdf consulté le 07/03/17
- [130] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms/2016/rms-n-500-501/images/rms_500-501_97_fig02.jpg/184532-2-fre-CH/RMS_500-501_97_fig02.jpg_i1140.jpg
- [131] <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sdbio.eu%2Fcomponent%2Facymailing%2Flistid-8%2Fmailid-736-lbm-flash-28-12-2017-depistage-du-vih-stop-aux-confusions-dans-les-campagnes-de-sante-publique%3Ftmpl%3Dcomponent%26tmpl%3Dcomponent&psig=AOvVaw2C2Ouejw9PXRZFif9Jgyvu&ust=1600718038957000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCNCnwsLB-OsCFQAAAAAdAAAAABAD>

- [132] <https://www.lecrips-idf.net/professionnels/dossiers-thematiques/dossier-depistage-VIH/VIH-techniques-depistage.htm>
- [133] <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida/diagnostic.html#:~:text=Le%20diagnostic%20de%20l'infection%20par%20le%20VIH%2Fsida%20repose,%C2%AB%20s%C3%A9ropositif%20%C2%BB%20pour%20le%20VIH.> le 23-12-2020
- [134] <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-vih-sang>
- [135] https://www.who.int/hiv/events/2012/world_aids_day/hiv_testing_counselling/fr/
- [136] **Descamps D.** Infections VIH : Outils Virologiques, Diagnostic de l'infection, Quantification virale, Résistance [Internet]. 2015 janv 19 [cité 13 mars 2016]. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/seminaires_desc/2015/desc-MIT-2015-virovih-descamps.pdf
- [137] **Amiel C, Schneider V.** Virus de l'immunodéficience humaine. EMC - Biologie médicale. sept 2010;1-12
- [138] Légifrance. Arrêté du 28 mai 2010 fixant les conditions de réalisation du diagnostic biologique de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et les conditions de réalisation du test rapide d'orientation diagnostique dans les situations d'urgence [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022320859&categorieLien=id>
- [139] **15- Kebe M, Fall-Malick F.Z, Elghady O.I. et al.** Séroprévalence VIH chez les consultants IST à Nouakchott et à Nouadhibou (Mauritanie). Bull Soc Pathol Exot 2011, 104(5) : 374–7.
- [140] Consolidated guidelines on HIV testing services. OMS, July 2015.
- [141] Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. OMS, 2014

- [142] Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. OMS, 2016 update.
- [143] **Lanoy E, Mary-Krausse M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al.** Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2007; 12(1):89-96.
- [144] **Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, Marchou B, Lang T.** High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Déc;20(12):838-847.
- [145] **Delpierre C, Dray-Spirar R, Cuzin L, Marchou B, Massip P, Lang T, et al.** Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *Int J STD AIDS*. 2007 Mai;18(5):312-317.
- [146] **Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al.** Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18 : 81-88.
- [147] **Yamashita TE, Phair JP, Munoz A et al.** Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 2001, 15 : 735-746.
- [148] **Garcia F, DE Lazzari E, Plana M et al.** Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J AIDS*, 2004, 36 : 702-713.
- [149] https://pharmacomedicale.org/images/Medicaments/Antiviraux_VIH.jpg
- [150] https://news.utip.fr/newsletter/2018/30_04/VIH_Medicaments_antiretroviraux_liste_mars_2018.pdf
- [151] Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015 (373)
- [152] A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 (373)
- [153] www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/ . 2015

- [154] **E. Pilly, O. Épaulard, R. Le Berre, P. Tattevin**, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), ECN.Pilly: [maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
- [155] Rapport 2008 sous la direction du Pr. Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris Flammarion; 2008. 412 p.
- [156] Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida décembre 2013 - MaliARTguidelines2013.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.hivpolicywatch.org/duremaps/data/guidelines/MaliARTguidelines2013.pdf>
- [157] <https://vih.org/20140514/infection-a-vih-chez-les-femmes-conception-et-grossesse/>
- [158] https://vih.org/wp-content/uploads/2014/05/morlat_grossesse.png
- [159] Groupe « complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux » sous la direction du Prof Katlama C in Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'expert. Flammarion Médecine-Sciences ; 2010 (417p). <http://www.santé.gouv.fr/htm/> consulté le 10/03/2012
- [160] **Yeni PG**. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. Jama 2002; 288:222-235.
- [161] THE EACS. Euro Guidelines Group European Guidelines for the Clinical Management and treatment of HIV-infected adults in Europe. AIDS 2003;17:3-26.
- [162] **Guedj R**. Mode d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. Virologie 1999;3:17-57.
- [163] **Dariosecq JM, Girard PM**. Antirétroviraux : Mémento thérapeutique. Paris : Dion, 2003 : 325p.

- [164] **Katlama C., Van Feeuwen., Murphy RL.** A Randomised trial to study first line combination with or without and protease inhibitor in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17:987-1000.
- [165] OMS. Drug substitution because of toxicity. In antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescences in resource limited settings: towards universal access recommendations for a public health approach. Genève, 2006; p 35-37.
- [166] <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida.html?pb=traitement>
- [167] **Ankri J, Le Disert D, Henrard JC.** Comportements individuels face aux médicaments: de l'observance thérapeutique à l'expérience de la maladie, analyse de la littérature. *Santé Publique*. 1995;7(12):427–441. [[Google Scholar](#)]
- [168] **Montaner J, Hogg R, Yip B, Wood E, Harrigan R, O'Shaughnessy J.** Further characterizing determinants of disease progression among HIV-1 infected patients initiating triple drug therapy. *IAS Conf HIV Pathog Treat*. 2001 Jul 8-11; 1st: Abstract No LB-O10. [[Google Scholar](#)]
- [169] **Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, Besnier JM, Masquelier B, Salamon R, et al.** Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27(4):372–376. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [170] UNAIDS. Treatment, care and support for people living with HIV. Report on the global AIDS epidemic 2004. Available from: URL: http://www.unaids.org/bangkok2004/gar2004_html/GAR2004_08_en.htm#P999_205335. Accessed 10 january 2012.
- [171] **de Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al.** Overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment. *AIDS*. 1997 Sep;11(11):F79–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [172] **Mouala C, Roux P, Okome M, Sentenac S, et al.** Assessment of compliance with ARV treatment in Africa. *Med Trop (Mars)* 2006 Dec;66(6):610–4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [173] **Delfraissy JG.** Prise en charge des personnes infectées par le VIH : Recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 384. [[Google Scholar](#)]
- [174] **Frenkel L, Mullins J.** Should patients with drug resistant HIV-1 continue to receive antiretroviral therapy? *N Engl J Med.* 2001;344(7):520–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [175] **Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al.** Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(5):435–442. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [176] **Badré-Sentenac S, Essomba C, Commeyras C, Kouanfack C, Rey JL.** Utilisation du renouvellement des ordonnances d'antirétroviraux comme indicateur d'observance à Yaoundé *J Pharm Clin.* 2005;24(4):225–31. [[Google Scholar](#)]
- [177] **Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, et al.** Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002 : updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2002; 288 : 222–35. [[Google Scholar](#)]
- [178] **Fumant PA, Fyfe JA, St Clair MH, et al.** Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interactions of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83 : 8333–7. [[Google Scholar](#)]
- [179] **Hart GJ, Orr DC, Penn CR, et al.** Effects of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC) 5'-triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta and gamma. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 37 : 918–20. [[Google Scholar](#)]

- [180] **Spence RA, Kati WM, Anderson KS, et al.** Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Science* 1995; 267 : 988–92. [Google Scholar]
- [181] **Gu Z, Quan Y, Li Z, et al.** Effects of non-nucleosides inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 in cell-free recombinant reverse transcriptase assay. *J Biol Chem* 1995; 270 : 31046–51. [Google Scholar]
- [182] **Boden D, Markowitz M.** Resistance to human immunodeficiency type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42 : 2775–83. [Google Scholar]
- [183] Rapport 2008 sous la direction du Pr. Patrick Yéni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris Flammarion; 2008. 412 p.
- [184] **Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, et al.** Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. Swiss HIV cohort study. *AIDS* 1999; 13 : F17–21. [Google Scholar]
- [185] **Wainberg MA, Brenner BG.** HIV-1 drug resistance. In : Essex M, et al., eds. *AIDS in Africa*, 2nd ed. Dordrech : Kluwer Press 2002 : 345–54. [Google Scholar]
- [186] **Brenner BG, Wainberg MA.** The role of antiretrovirals and drug resistance in vertical transmission. *Ann NY Acad Sci* 2000; 918 : 9–15. [Google Scholar]
- [187] **Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al.** Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998; 72 : 2422–8. [Google Scholar]
- [188] **Larder BA, Kemp SD, Hertogs K, et al.** Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes : the virtual phenotype (virtual phenotype). *Antiviral Ther* 2000; 5 : 49 (abstract). [Google Scholar]
- [189] **Sheldon JG, Condra JH.** Genotypic analysis methods for detection of drug resistance mutations in the HIV-1 proteinase and reverse transcriptase genes. *Antiviral Ther* 1999; 4 : 135–42. [Google Scholar]

- [190] experts-vih_echec.pdf [Internet]. [Cité 1 mars 2018]. Disponible sur: https://cns.sante.fr/wpcontent/uploads/2017/01/experts-vih_echec.pdf
- [191] Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida décembre 2013 - MaliARTguidelines2013.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.hivpolicywatch.org/duremaps/data/guidelines/MaliARTguidelines2013.pdf>
- [192] **Gibson AK, et al.** Tenofovir alafenamide : A review of its use in the treatment of HIV-1infection. Ann Pharmacother 2016;50:942-52.
- [193] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms/2018/rms-n-588-589/images/rms_588-589_102_tbl01.jpg/2067999-1-fre-CH/RMS_588-589_102_tbl01.jpg_i1140.jpg
- [194] <https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/1177-CROI-2020-Nouveaux-traitements-antiretroviraux-ou-en-est-on->
- [195] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860402/?from_term=darulight&from_pos=1
- [196] **M Rougemont** Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV Infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). HIV Med 2016 (17) [Medline]
- [197] **R Puls** Efficacy and safety of efavirenz 400 mg versus 600 mg daily : 96-week data from randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 Study. Lancet Infec Dis 2015 (15)
- [198] **T Bunupuradah** Low-dose versus standard-doses ritonavir-boosted atazanavir in virological suppressed Thai adults with HIV (LASA) : A randomized, open-label, non-inferiority trial. Lancet HIV 2016 (3)
- [199] **JM Molina** Efficacy and safety of darunavir dose reduction from 800 to 400 mg daily with ritonavir and TDF/FTC or ABC/3TC in virologically suppressed HIV-1-infected adults : An open-label (ANRS-165 Darulight). IAS 2017
- [200] <http://site-2003-2017.actupparis.org/spip.php?article5641>

- [201] **Cohen CJ, et al.** Pilot study of novel short-cycle antiretroviral treatment interruption strategy : 48-week results of the five-days-on, two-days-off (FOTO) study. HIV Clin Trials 2007;8:19-23.
- [202] ***Leibowitch J, et al.** Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients : The ICCARRE project. FASEB J 2015;29:2223-34. 22 De Truchis P, et al. Efficacy of a maintenance four-days-a-week regimen, The ANRS162-4d Trial. Poster THEPEB 063, AIDS conference Durban 2016.
- [203] **P De Truchis** Efficacy of a maintenance four-days-a-week regimen, The ANRS162-4d Trial. Poster THEPEB 063, AIDS conference Durban. 2016
- [204] <https://vih.org/tag/allegement-therapeutique/>
- [205] **Wijting I, et al.** Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: A randomized clinical trial. CROI 2017 poster.
- [206] <https://vih.org/tag/allegement-therapeutique/>
- [207] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160105>
- [208] <https://www.anrs.fr/fr/vih-sida/recherche-clinique/les-priorites>
- [209] <https://lesactupiennes.fr/anrs-163-et-al-sous-etude-dexa-bithérapie-chèz-les-seropos-de-45-ans-et-resultats>
- [210] <https://www.aphp.fr/contenu/efficacite-confirmer-dune-bithérapie-dans-le-maintien-de-la-charge-virale-dans-le>
- [211] <https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/1043-Des-resultats-prometteurs-pour-les-bithérapies-a-longue-durée-d'action>
- [212] <https://vih.org/20180328/traitement-de-linfection-vih-les-associations-dantiretroviraux-a-longue-durée-daction-avantages-et-inconvenients/#:~:text=Beaucoup%20d'avantages%20pour%20les,th%C3%A9rapeutique%20chèz%20les%20patients%20ind%C3%A9tectables>

- [213] **Spreen W, Min S, Ford SL, et al.** Pharmacokinetics, safety, and monotherapy antiviral activity of GSK1265744, an HIV integrase strand transfer inhibitor. *HIV Clin Trials*. 2013;14(5):192–203. [PubMed] [Google Scholar]
- [214] **Churchill D, Waters L, Ahmed N, et al.** BHIVA Guidelines for the Treatment of HIV-1-Positive Adults with Antiretroviral Therapy 2015. 2015. [Accessed June 8, 2016]. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>.
- [215] World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection Recommendations for a Public Health Approach. Second ed. Geneva: WHO; 2016. [Google Scholar]
- [216] **Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al.** Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15(9):1181–1183. [PubMed] [Google Scholar]
- [217] **Garcia de Ololla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA.** Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):105–110. [PubMed] [Google Scholar]
- [218] **Karmon SL, Mohri H, Spreen W, Markowitz M.** GSK1265744 demonstrates robust in vitro activity against various clades of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(3):e39–e41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [219] **Yoshinaga T, Kobayashi M, Seki T, et al.** Antiviral characteristics of GSK1265744, an HIV integrase inhibitor dosed orally or by long-acting injection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):397–406. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [220] **Spreen W, Ford SL, Chen S, et al.** GSK1265744 pharmacokinetics in plasma and tissue after single-dose long-acting injectable administration in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67(5):481–486. [PubMed] [Google Scholar]

- [221] **Spreen W, Williams P, Margolis D, et al.** Pharmacokinetics, safety, and tolerability with repeat doses of GSK1265744 and rilpivirine (TMC278) long-acting nanosuspensions in healthy adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(5):487–492. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [222] **Trezza L, Ford SL, Spreen W, Pan R, Piscitelli S.** Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(4):239–245. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [223] ViiV Healthcare Ltd. Dolutegravir Summary of Product Characteristics. ViiV Healthcare Ltd; 2015. [Accessed July 1, 2016]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28545_is_dolutegravir_spc. [[Google Scholar](#)]
- [224] **Reese MJ, Bowers GD, Humphreys JE, et al.** Drug interaction profile of the HIV integrase inhibitor cabotegravir: assessment from in vitro studies and a clinical investigation with midazolam. *Xenobiotica.* 2016;46(5):445–456. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [225] **Margolis DA, Brinson CC, Smith GH, et al.** LAI116482 Study Team Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1145–1155. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [226] [https://www.actions-traitements.org/traitement-vih-associations-arvs-longue-duree-daction/#:~:text=La%20rilpivirine%20\(RPV\)%20est%20un,25%20mg%20une%20fois%2Fj](https://www.actions-traitements.org/traitement-vih-associations-arvs-longue-duree-daction/#:~:text=La%20rilpivirine%20(RPV)%20est%20un,25%20mg%20une%20fois%2Fj).
- [227] <https://vih.org/20180328/traitement-de-linfection-vih-les-associations-dantiretroviraux-a-longue-duree-daction-avantages-et-inconvenients/>
- [228] <https://www.guidetherapeutiquevih.com/medicament/cabotegravir-cbg-rilpivirine-rpv/>

- [229] <https://transversalmag.fr/articles-vih-sida/792-Renforcer-l-adherence-par-un-allegement-therapeutique->
- [230] [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/06 Suivi de l adulte infecte par le VIH.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/06_Suivi_de_l_adulte_infecte_par_le_VIH.pdf)
- [231] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms-2479/images/23740_7.gif/492482-1-fre-CH/23740_7.gif_i1140.gif
- [232] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms-2479/images/23740_5.gif/492470-1-fre-CH/23740_5.gif_i1140.gif
- [233] **Furrer H.** Traitement et prévention des infections opportunistes les plus importantes associées au virus HIV. Forum Med Suisse 2001 ; 23 : 605-12.
- [234] 2002 USPHS/IDSA Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-infected Persons : [http:// www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm)
- [235] https://www.revmed.ch/var/site/storage/images/rms-2479/images/23740_11.gif/492434-1-fre-CH/23740_11.gif_i1140.gif
- [236] 2002 USPHS/IDSA Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-infected Persons : [http:// www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5108a1.htm)
11 Shelburne III SA, Hamill RJ, Rodriguez- Barradas MC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine 2002 ; 81 : 213-27.
- [237] **Weller S, Davis K.** Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD003255.
- [238] **Stromdahl S, Hickson F, Pharris A, Sabido M, Baral S, Thorson A.** A systematic review of evidence to inform HIV prevention interventions among men who have sex with men in Europe. Euro Surveill. 2015; 20(15). pii: 21096
- [239] **Vallabhaneni S, Li X, Vittinghoff E, Donnell D, Pilcher CD, Buchbinder SP.** Seroadaptive Practices: Association with HIV Acquisition among HIV-Negative Men Who Have Sex with Men. PloS One. 2012;7(10):e45718.

- [240] **Jin F, Crawford J, Prestage GP, et al.** Unprotected anal intercourse, risk reduction behaviours, and subsequent HIV infection in a cohort of homosexual men. *AIDS*. 2009 Jan 14;23(2):243–52.
- [241] **Golden MR, Stekler J, Hughes JP, Wood RW.** HIV serosorting in men who have sex with men: is it safe? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008 Oct 1;49(2):212–8.
- [242] **Golden MR, Dombrowski JC, Kerani RP, Stekler JD.** Failure of serosorting to protect African American men who have sex with men from HIV infection. *Sexually Transmitted Diseases*. 2012 Sep;39(9):659–64.
- [243] **Philip SS, Yu X, Donnell D, et al.** Serosorting is associated with a decreased risk of HIV seroconversion in the EXPLORE Study Cohort. *PloS One*. 2010;5(9).
- [244] **Van den Boom W, Konings R, Davidovich U, et al.** Is serosorting effective in reducing the risk of HIV-infection among men who have sex with men with casual sex partners? *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013 Nov 20; [Epub ahead of print]
- [245] WHO. Global Programme on AIDS. Geneva: World Health Organization; 1995. Counselling for HIV/AIDS: A key to caring. WHO/GPA/TCO/HCS/95.15. [[Google Scholar](#)]
- [246] WHO/AFRO. Generic document for the elaboration of National VCT Guidelines. Sep, 2003. Regional HIV/AIDS Voluntary Counseling and Testing (VCT) Guideline; p. 73. [[Google Scholar](#)]
- [247] OMS/Onusida/Unicef. Rapport de situation. 2008. Vers un accès universel. Etendre les interventions prioritaires liées au VIH/sida dans le secteur de la santé p. 144. [[Google Scholar](#)]
- [248] WHO/UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva: World Health Organization; 2007. [[Google Scholar](#)]
- [249] WHO/UNAIDS/Unicef. Progress Report. 2011. Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. [[Google Scholar](#)]
- [250] **Auver B, Taljaard D, Lagarde E et al.** Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction on HIV infection risk : the ANRS Trial. *PloS Med*, 2005, 2 : e298.

- [251] **Gray RH, Kigozi G, Serwadda D et al.** Male circumcision for HIV prevention in young men in Rakai, Uganda : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369 : 657-666.
- [252] **Galvin SR, Cohen MS.** Sexual transmission of HIV. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2 : 33-42.
- [253] **Grosskurth H, Mosha F, Todd J et al.** Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania : randomised controlled trial. *Lancet*, 1995, 346 : col0-536.
- [254] **Korenromp EL, White RG, Orroth KK et al.** Determinants of the impact of sexually transmitted infection treatment on prevention of HIV infection : a synthesis of evidence from the Mwanza, Rakai, and Masaka intervention trials. *J Infect Dis*, 2005, 191 (Suppl. 1) : S168-S178
- [255] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-tenofovir-disoproxil/emtricitabine-truvada-et-ses-generiques
- [256] <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/emtricitabine-tenofovir-disoproxil-krka-d-d-82245.html#:~:text=Interactions%20du%20m%C3%A9dicament%20EMTRICITABINE%20FT%C3%89NOFOVIR,%20pentamidine%20vancomycine%20Ocidofovir.>
- [257] <https://vih.org/dossier/la-prep-ou-prophylaxie-pre-exposition/>
- [258] **DS Krakower KH.** Mayer Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV infection : Current status, future opportunities and challenges. *Drugs* 2015 (75) [Medline]
- [259] <https://vih.org/20200710/prep-des-precisions-sur-lefficacite-du-cabotegravir-en-injection/>
- [260] <https://vih.org/wp-content/uploads/2020/07/cabo3-1024x566.jpg>

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 245

سنة : 2021

آخر المستجدات في تشخيص وعلاج فيروس نقص المناعة البشرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة جهان المؤذن

المزادة في 04 أكتوبر 1984

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : HIV / نقص المناعة المكتسبة؛ إيسا؛ ويستيرن بلوت؛ اختبار التوجيه
التشخيصي السريع؛ الإختبار الذاتي؛ التخفيف العلاجي؛ الوقاية المتنوعة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية