

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 206

**ACTUALITES THERAPEUTIQUES SUR L'INFECTION
PAR LE VIRUS D'IMMUNODEFICIENCE HUMAIN**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed MAZDAR

Né le 01 Janvier 1987 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Antiretroviraux – Stratégies thérapeutiques – VIH –
Radiothérapie interne – Immuno thérapie.

JURY

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENTE &

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. H. EL OUAZZANI

Professeur de Pneumo-phthysiologie

JUGES

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

17 JUIN 2013

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*
Pr. BENSOUDA Mohamed
Pr. BENOSMAN Abdellatif
Pr. LAHBABI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie
Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouha
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAoui Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOouSSI Mohamed*
Pr. LAARouSSI Mohamed
Pr. LYAGouBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUazzANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*

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

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
hygiène
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES : **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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 *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-physiologie
 Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. Ahmed JAHID

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie Pathologique

Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

Mise à jour le 02/05/2013



Dédicaces



A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

✍ Je dédie cette thèse à ... ✍

A mon père

*Un grand homme, qui a toujours été un exemple
pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser
dans tout ce que je réalise, qui m'a transmis la rage
de vaincre et la soif de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur
de mes ambitions, celui qui m'a appris à devenir un homme,
et à qui revient le mérite de tout ce
que j'ai réussis dans ma vie.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie,
pour tous les sacrifices et tout le mal que tu as supporté
pour moi à chaque étape de ma vie,
pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu
que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement
et je te le dédie tout particulièrement.*

A ma mere :

الجنة تحت أقدام الأمهات

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez suffisante pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

*Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protéger. Je te dédie cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement :
je t'aime maman, Merci.*

A la memoire de mes grand-parents :

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur
ensemble et de t'exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde
et vous accueillir dans son saint paradis...*

A la memoire de ma grand mere :

*Puisse dieu tout puissant, assurer le repos de votre ame par sa
sainte misericorde*

A mon frere Adil

*ma source d'inspiration A travers ce travail je t'exprime t
out mon amour et mon affection.*

Sans toi ma vie n'aurait pas eu le même goût.

*Je te remercie pour tout ce que tu es, et je te souhaite beaucoup
de réussite dans tes études mais aussi dans tout le RESTE.*

A belle sœur Charifa :

*merci pour tout , tu ést pour moi une sœur Veuillez accepter
l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le
témoignage de mes sentiments sincères
et de mes vœux de santé et de bonheur.*

A ma belle famille :

*J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime
et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apporté.*

A ma sœur Sofia :

*le symbole de la generosite je te dédie ce travail
avec mes vœux les plus sincères de succès et de réussite
dans ta vie professionnelle et familiale Que dieu te réserve
le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.*

a ma tante amina et am bien aimee cousine Sihame :

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères
et de mes voeux de santé et de bonheur .*

A mes amis :

*Oussama Ennizari , Adib aroui , Bourtal mohammed ,
Imad Eddine Sahri , Saber Bassel Abdellah , Tawfik Hakim ,
Ismail el Kerroumi , Hamza Messoudi , Moukhlis Anouar , El
Gouatri Mehdi Saad Salamat , Ayoub Bounssir, Sara TABBAL.*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine
de santé et de bonheur*

*A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms. Que notre amitié
demeure pour toujours.*

***A tous ceux qui m'ont aidé**
dans la réalisation de ce travail*



Remerciements



*A Notre Maître, Rapporteur et Président du Jury Madame
le Professeur Sakina El HAMZAOUI
Professeur agrégé en microbiologie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui vous ONT côtoyer.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

*A notre maitre et Juge de Thèse
Madame Le Professeur N. MESSAOUDI
Professeur agrégé en Hématologie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.

Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.

Merci pour profond humanisme.

Merci pour votre disponibilité.

Merci simplement pour être le professeur MESSAOUDI.

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Saida TELLAL
Professeur agrégé en Biochimie
à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute vénération

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur EL OUZZANI HANANE
Professeur agrégé en pneumo-phthysiologie à l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention et notre profond respect.

Sommaire

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
I.HISTORIQUE	5
II.EPIDEMIOLOGIE	7
2.1- Agent pathogène.....	7
2.1.1 Organisation génomique	8
2.1.2-Variabilité génétique	9
2.2 Transmission	12
2.3 Aspect épidémiologique.....	12
2.4- Répartition géographique de l'infection par le VIH	12
III . PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU SIDA	16
3.1- Cellules cible de l'infection par le VIH.....	16
3.2- Cycle de réplication virale	16
IV . DIAGNOSTIC	20
4.1 Clinique :	20
4.1.1 -Histoire naturelle de l'infection par le VIH.....	20
4.1.2 Stades cliniques de l'infection par le VIH.....	22
4.2 Diagnostic biologique	24
4.2.1 Tests de dépistage sérologique.....	26
4.2.2 Le test de confirmation sérologique : western-blot ou immuno-blot :.....	29

V.ACTUALITES THERAPEUTIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU VIH /SIDA	31
A.Buts.....	31
B- Moyens.....	32
1- Antiretroviraux.....	32
1.1 Inhibiteurs d'entrée.....	35
1.1.1- Les inhibiteurs de CCR5.....	36
1.1.1.1- La molécule CCR5.....	37
1.1.1.2- Effet anti-VIH-1 des antagonistes de CCR5.....	38
1.1.1.3- Mécanisme d'action des antagonistes de CCR5.....	38
1.1.1.4- Résistance aux antagonistes CCR5.....	40
1.1.1.5- Molécules antagonistes du CCR5.....	41
1.1.2- Inhibiteurs de fusion.....	45
1.2- Inhibiteurs de la transcriptase inverse.....	48
1.2.1-Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse.....	49
1.2.1.1- Mécanisme d'action.....	50
1.2.1.2 Les principales caractéristiques pharmacocinétiques.....	51
1.2.1.3- Interactions médicamenteuses.....	52
1.2.1.4- Effets indésirables.....	52
1.2.1.5- La résistance aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.....	56
1.2.2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	57
1.2.2.1- Mécanisme d'action.....	57
1.2.2.2- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI.....	59

1.2.2.3- Résistances aux INNTI	60
1.2.2.4- Effets indésirables.....	61
1.3- Inhibiteurs de l'intégrase	62
1.3.1- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques.....	63
1.3.2.- Résistance aux inhibiteurs d'intégrase	63
1.4- Inhibiteurs de protéase	64
1.4.1- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques.....	64
1.4.2- Interactions médicamenteuses	66
1.4.3- Effets indésirables.....	67
1.4.4- Résistance aux inhibiteurs de la protéase.....	70
2. Immunothérapie non spécifique par interleukine 2 (IL2).....	75
3. Perspectives.....	77
3.1 Intelukine 7.....	77
3.2 Vaccin thérapeutique anti-VIH [98].....	78
3.3 Radiothérapie interne par le radiophosphore 32 (32p) [100]:	79
C. Strategies therapeutiques actuellesde l'infection a VIH	80
1- Traitement antirétroviral.....	81
1.1- Quand commencer un traitement antirétroviral ?	81
1.2- Bilans préthérapeutiques	86
1.3- Traitement antirétroviral recommande en première intention	88
1.3.1- Les schémas thérapeutiques validés	89
1.3.2- Recommandations.....	93
1.4- Situations particulières	97
1.4.1- Primo-infection	97
1.4.2- Co-infection VIH-Tuberculose.....	99
1.4.3- Co-infection par des hépatites virales.....	103

1.4.3.1- Co-infections VIH-VHB	104
1.4.3.2- Co-infections VIH-VHC	106
1.4.4- Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)	108
1.4.5- Accidents d'exposition au risque viral.....	110
1.5- Simplification du traitement antiretroviral chez les patients avec contrôle virologique	111
1.6- Prise en charge des situations d'échec thérapeutique.....	114
1.6.1- Analyse de l'échec thérapeutique	115
1.6.2- Principes de changement de traitement.....	116
2- Suivi du patient sous traitement antirétroviral	117
2.1- Suivi clinique	118
2.2 Suivi biologique	118
2.3- Suivi immuno-virologique	119
2.4- Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux	120
2.5- Étude de la résistance aux antirétroviraux	122
2.6- Surveillance de l'observance thérapeutique.....	124
3-Traitement des complications associées a l'infection par leVIH/SIDA	126
3.1-Traitement des infections virales	126
3.1.1- Herpès à HSV	126
3.2- Traitements de parasitoses.....	130
3.2.1- Toxoplasmose	130
3.2.2- Pneumocystose	132
3.2.3-Leishmaniose viscérale	133
3.2.4- Parasitoses intestinales.....	134
3.2.4.1- Cryptosporidiose.....	134
3.2.4.2- Microsporidiose	135

3.2.4.3- Isosporose	135
3.2.4.4- Cyclosporose	136
3.3- Mycoses.....	136
3.4- Infections opportunistes bactériennes	139
3.4.1- Salmonelloses	139
3.4.2- <i>Mycobactérioses</i>	139
3.5- Traitement des néoplasies associés au SIDA	141
3.5.1- Maladie de Kaposi (MK).....	141
3.5.2- Maladie de Castelman	142
3.5.3- Les lymphomes non hodgkiniens	142
3.5.4- Lymphome de Hodgkin.....	143
IV- MESURES DE PREVENTION	145
1- Politique générale.....	145
2- Dépistage	146
3- Prévention de transmission sexuelle	146
4- Protection des consommateurs de drogues contre l'infection à VIH.....	148
5- Prévention des accidents d'exposition au sang.....	148
6- Contrôle de produits sanguins.....	150
IV- ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE MEDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH AU MAROC	152
CONCLUSION	155
RESUMES.....	157
BIBLIOGRAPHIE.....	161

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Celsentri (MVC) : avantages et contraintes [57]

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles en 2010 [167]

Tableau 3 : Caractéristiques des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) [39, 41, 62, 68, 71]

Tableau 4 : les posologies, les effets indésirables et associations contre-indiquées des NNTI [41, 62, 71, 72]

Tableau 5 : Les posologies et les effets indésirables des IP [71, 83]

Tableau 6 : Principales interactions pharmacocinétiques entre antirétroviraux [61, 70, 82, 83]

Tableau 7 : Choix préférentiels pour le traitement antirétroviral initial en 2010 [165-168]

Tableau 8: choix alternatifs pour le traitement antirétroviral initial [164-167]

Tableau 9 : Définition d'échec thérapeutique

Tableau 10 : Paramètres biologiques de surveillance en fonction des molécules utilisés

Tableau 11. Traitement et prophylaxie des mycoses

Tableau 12 : traitement de maladie de Kaposi

LISES DES FIGURES

Fig.1 : Structure du VIH-1 d'après Pr J.-M. Huraux.

Fig. 2 : Structure génomique du VIH-1 [5]

Fig.3 : Arbre phylogénique des VIH-1 et VIH-2 mettant en évidence la diversité génétique et leur origine commune à celle de SIV.

Fig.4 : Cycle schématique de la réplication du VIH.

Fig.5 : Différentes phases d'évolution de l'infection par le VIH en absence du traitement ARV.

Fig.6 : Algorithme de dépistage du VIH [28].

Fig.7 : Evolution des marqueurs biologiques lors de l'infection par le VIH et de test de dépistage [25].

Fig.8 : Algorithme pour le test de dépistage rapide du VIH (TDR) [28].

Fig.9 : Cycle du virus VIH 1 au sein du lymphocyte T4 et cibles d'action actuelle [40]

Fig. 10 : Structure d'enveloppe du VIH et cibles pour l'inhibition de la fixation et de la fusion

Fig.11: Expression de CCR5 à la surface de la cellule. Le gène sauvage avec expression membranaire normale du récepteur est représenté à gauche. À droite, le gène CCR5D32 code pour un récepteur tronqué qui n'est pas exprimé à la surface cellulaire.

Fig.12: Mechanism of action of co-receptor inhibitors (CRIs). Human immunodeficiency virus

FIG.13: Différents mécanismes de résistance des souches r5 [50]

Fig.14 : Maraviroc chez les prétraités MOTIVATE 1 & 2, S24 (Nelson M, CROI 2007, Abs.104aLB;LalezariJ, CROI 2007, Abs. 104Blb) ; TO* = 3 à 6 ARVs (RTV booster non considéré comme ARV)

Fig.15. Basic amino acid changes at positions 11/25 in V3 are associated with X4- using viruses .* Other sequence changes in/outside V3 can also be associated with X4-using viruses [61].

Fig.16 : structure d'enfuvirtide

Fig.17. Mechanism of action of enfuvirtide. Human immunodeficiency virus (HIV)
enters

Fig.18. Mode d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse

Fig.19. Mécanisme d'action de Zidovudine [36].

Fig.20 : structures chimiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la RT [41].

Fig.21. Structures des inhibiteurs de protéase

Fig.22 : Positions de principales mutations aux IP

Fig.23. Résultat de la cohorte HOPS : amélioration du pronostic avec une initiation précoce du traitement ARV [96]

Fig.24. Résultat de la cohorte John Hopkins : évolution immunologique et progression clinique sous traitement antirétroviral suppressif [97]



Introduction



Les premiers cas de sida ou syndrome d'immunodéficience acquise ont été décrits en juin 1981 aux Etats-Unis. En 1983 fut identifié un rétrovirus humain dénommé quelques années plus tard, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. Un peu plus tard, 1986, un second virus génétiquement distinct du premier, était découvert chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest. Ces virus, de la même famille, furent alors appelés VIH-1 et VIH-2 [2]. En décembre 2009, on a estimé à 33,4 millions le nombre de personnes vivant avec le VIH [3]. Depuis la description de la première molécule antirétrovirale, la zidovudine (l'AZT, 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine) en octobre 1985, la recherche aboutit régulièrement à la mise à disposition de nouveaux antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH, inaugurant parfois de nouvelles classes thérapeutiques au regard du site moléculaire d'action [4]. En 2010, la thérapeutique anti-VIH comporte plus de 25 molécules antirétrovirales. L'infection par le VIH a complètement changé de visage depuis l'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) en 1996. Elle est devenue une pathologie essentiellement ambulatoire et chronique. D'importants progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH : meilleure efficacité des traitements disponibles, amélioration des outils de suivi biologique et meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection. Ces progrès se sont traduits par une diminution importante de la mortalité et de la morbidité liées à cette infection [5-6]. Dans une étude multicentrique menée dans 12 pays à revenu élevé, le taux de surmortalité parmi les personnes vivant avec le VIH, par comparaison avec la population non infectée par le VIH, a reculé de 85% après l'introduction de thérapies antirétrovirales hautement actives [6]. Alors que les premiers médicaments antirétroviraux, peu puissants, ne permettaient pas de retarder l'issue fatale de l'infection, l'apparition de nouvelles molécules et de nouvelles stratégies thérapeutiques, a constitué un événement majeur pour les patients infectés,

en leur permettant une survie prolongée. Dans le même temps, cependant, sont apparus de nouveaux événements cliniques, des résistances et des effets indésirables des traitements parfois préoccupants, élargissant le champ de la prise en charge de façon comparable à celle d'une pathologie chronique [4]

OBJECTIFS :

- Notre mission n'a d'autres ambitions que de :
- Décrire les molécules actuellement utilisées dans le traitement du virus de l'immunodéficience acquise (VIH) SIDA.
- Actualiser les protocoles thérapeutiques des antirétroviraux.
- Evoquer les perspectives d'avenir concernant le traitement du virus du SIDA.



Historique



I.HISTORIQUE

En janvier 1983, le Dr Willy Rozenbaum prélève, en consultation à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, une biopsie ganglionnaire chez un jeune homosexuel de 33 ans atteint de «lymphadénopathie généralisée ». Ce prélèvement est acheminé à l'Institut Pasteur de Paris (Laboratoire des rétrovirus, équipe de Luc Montagnier) et les lymphocytes qu'ils contenaient furent mis en culture sur des lymphocytes provenant d'un donneur sain de sang.

C'est à partir de cette culture qu'un nouveau virus sera isolé et observé au microscope électronique à la surface des lymphocytes cultivés. Il est entouré d'une enveloppe et ressemble plus à un lentivirus qu'à un HTLV-1 ; il possède une enzyme spécifique des rétrovirus qui est la transcriptase inverse [1]. Il fut dénommé initialement LAV pour « lymphadenopathy-associated virus » puis nommé quelques années plus tard le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

En 1985, la notion de variabilité génétique du VIH était découverte par l'analyse de virus isolés de différents patients et en 1986 un second virus, apparenté au premier mais génétiquement distinct, fut découvert chez des patients originaires d'Afrique de l'Ouest également atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) [2]. Ces virus de la même famille, transmissibles par voies sexuelles et sanguines furent alors dénommés VIH -1 et VIH-2. Ils sont à l'origine d'un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) qui a été cliniquement observé en 1981 chez de jeunes homosexuels masculins au États-Unis [9]. Le VIH-1 est représenté dans trois groupes : le groupe M (major), le groupe O (outlier) et le groupe N (non-M, non-O). À ces groupes, s'ajoute un quatrième découvert en 2009 c'est le groupe P [10].



Epidemologie



II.EPIDEMIOLOGIE :

2.1- Agent pathogène :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes [1]. Les virus de cette famille sont caractérisés par une enzyme, la transcriptase inverse et classés selon des critères morphologiques et/ou phylogénétiques en trois sous familles [1, 7,8]:

- les oncovirus HTLV et Human T-Cell Leukemia Virus et Simian T-Cell Leukemia Virus (STLV) associées à des tumeurs et à des leucémies ;
- les spumavirus identifiés chez de nombreux mammifères qui ne sont associés à aucune pathologie connue chez l'homme ou l'animal ;
- et les lentivirus provoquant des maladies à évolution lente.

Les rétrovirus sont largement répandus parmi les diverses espèces animales. Ils sont définis essentiellement par leur mode de réplication. Le génome de ces virus est constitué de deux copies d'ARN simple brin de

Polarité positive de haut poids moléculaire.

La structure du VIH est composée de [1, 7,11]:

- une enveloppe virale constituée d'une double bicouche lipidique et de deux sortes de glycoprotéines : gp120 et gp 41.
- un core viral ou nucléocapside, qui inclut une couche de protéine p17 et une couche plus profonde de protéines p24.

un génome constitué de 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).

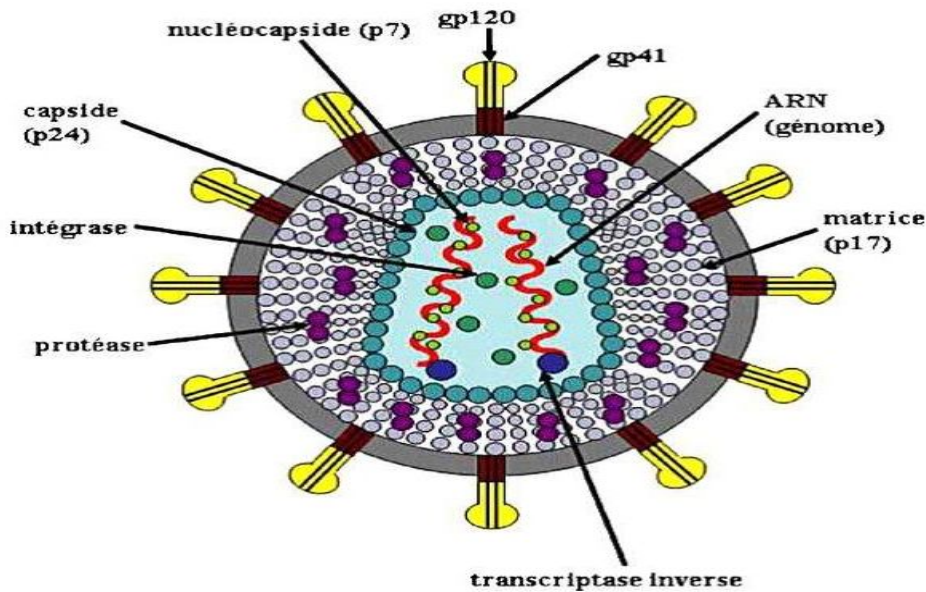


Fig.1 : Structure du VIH-1 d'après Pr J.-M. Huraux.

2.1.1 Organisation génomique [12]

Le génome du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 est constitué de deux copies identiques d'acideribonucléique (ARN) monocaténaire. Chaque molécule d'ARN est constituée de trois gènes de structure, group specific antigen (gag), polymerase gene (pol) et envelope gene(env), codant respectivement les protéines internes (p17, p24 et p7), les trois enzymes virales (transcriptase inverse TI, protéase et intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41). En plus des trois gènes gag, pol et env, le VIH-1 a six gènes supplémentaires, régulateurs de la réplication virale (tat, rev) ou accessoires (nef, vif, vpr et vpu) (Fig. 2).

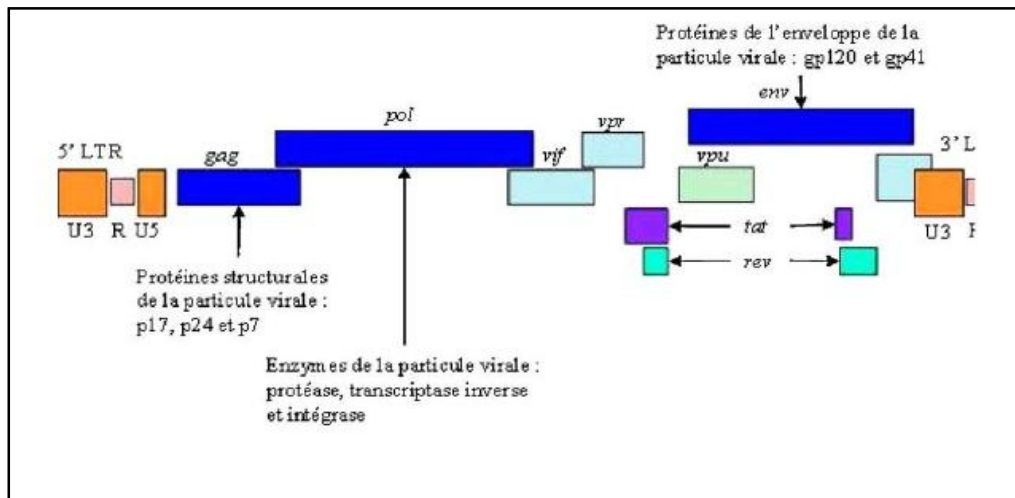


Fig. 2 : Structure génomique du VIH-1 [5]

Le génome est rassemblé dans un core viral composé d'une matrice comportant une protéine associée à la membrane virale de poids moléculaire 17kDa (p17), d'une capsid comportant une protéine de poids moléculaire 24kDa (p24) et d'une protéine étroitement liée aux molécules d'ARN, la nucléocapside (p7,NC) (Fig. 1).

2.1.2-Variabilité génétique :

Le VIH est un lentivirus de la famille des retroviridae. Ce virus est caractérisé par sa grande variabilité génétique, qui confère au virus un grand pouvoir d'adaptation à son hôte, ceci va lui permettre d'échapper en particulier aux réponses immunes ou aux thérapeutiques antirétrovirales par sélection des mutants capables de résister à ces processus d'inhibition de la réplication virale. En effet, des travaux ultérieurs ont bien montré qu'il n'existe pas de souches virales identiques et que, chez un même malade, le virus est présent sous forme d'une population virale polymorphe avec une multitude de génomes différents [12]. Plusieurs facteurs agissant de façon concomitante ou non permettent d'expliquer ce phénomène de variabilité génétique :

la faible fidélité de la rétro transcriptase (semblable cependant aux autres virus à ARN) qui n'a pas d'activité correctrice et qui génère 1 erreur pour 10 000 paires de bases par cycle [13]. Ces erreurs surviennent

de façon variable en fonction des gènes viraux : elles concernent environ 1% du génome par an pour env et 0,5% pour le gène gag, pol étant plus conservé. Certaines zones telles que la boucle V3 de env impliquée dans l'entrée du virus dans la cellule et dans la production d'anticorps neutralisants sont hyper variables[14],

- la production, dans l'organisme, d'un nombre important de virus, évaluée à 10¹⁰ virions par jour [14],
- la possibilité pour des molécules d'ARN de même sous type ou de sous-types différents de se recombinaison durant la rétro transcription, c'est-à-dire de réaliser des échanges de matériel génétique dans un virion pour aboutir à des mosaïques virales [15].

Cette variabilité a pour conséquence une diversité génétique importante et l'existence de différents types de virus : VIH1 et VIH2 liés respectivement à la transmission à l'homme du virus de l'immunodéficience simienne (SIV) du chimpanzé et du SIV du singe mangabey (fig.3). Les VIH1 sont classés en 3 groupes : M (major) divisé en 9 sous-types purs A, B, C, D, F, G, H, J, K et plus de 40 recombinants ou CRF (circulating recombinant form), O (outlier) et N (non-M, non-O). Tandis que les virus du groupe M représentent la majorité des souches retrouvées dans le monde, les groupes O et N sont principalement retrouvés en Afrique centrale où ils sont responsables d'une minorité des infections. Un nouveau groupe P a récemment été identifié [10]. Le VIH2 est classé en 8 groupes (A à H) parmi lesquels A et B sont les plus fréquents. Il est principalement retrouvé en Afrique de l'Ouest [2]. Chez le patient nouvellement infecté, la population initiale de virus est relativement homogène mais

elle va rapidement évoluer au fur et à mesure de la multiplication virale pour aboutir à un mélange de souches ou quasi-espèces. La population virale qui a la meilleure capacité répliquative va constituer la population majoritaire. Les populations peuvent évoluer de façon différente selon les compartiments (lymphocytes circulants, sperme, LCR...). La capacité d'adaptation du virus à son environnement va permettre au virus d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte ou aux thérapeutiques antirétrovirales par la sélection des souches comportant les mutations de résistance. (FIG. 3)

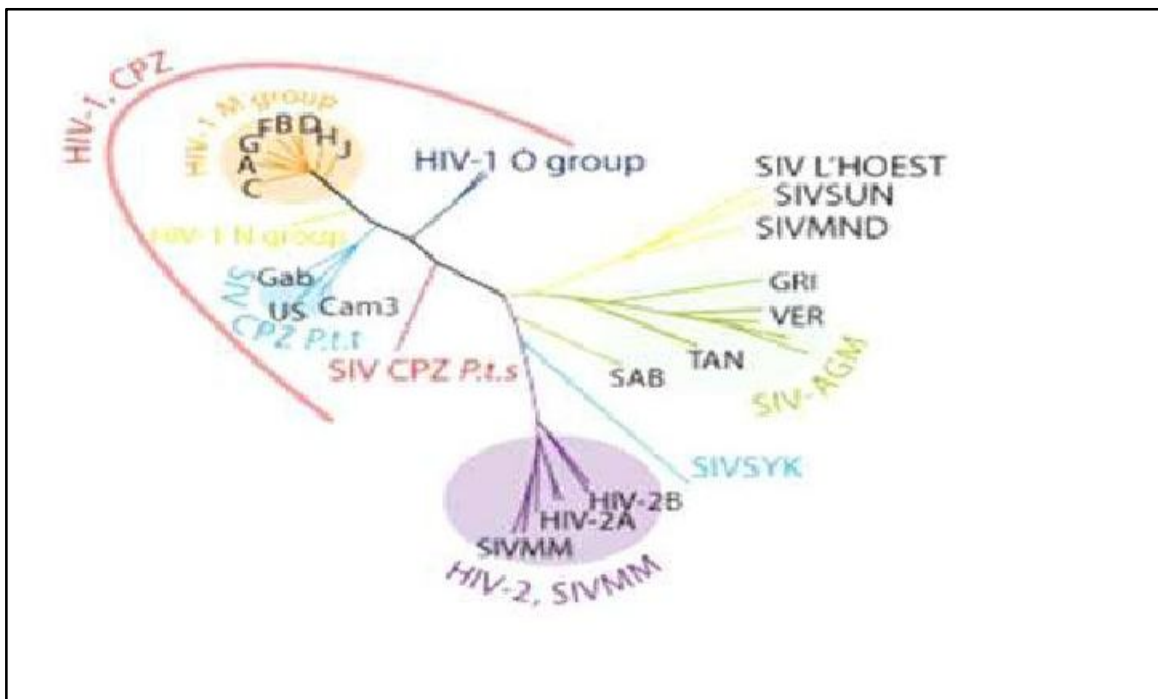


Fig.3 : Arbre phylogénétique des VIH-1 et VIH-2 mettant en évidence la diversité génétique et leur origine commune à celle de SIV.

2.2 Transmission :

La transmission sexuelle est largement prédominante avec 92,3% des cas, dont 87% pour le mode hétérosexuel et 5,3% pour le mode homosexuel. Les proportions des modes de transmission parmi les cas de VIH/sida varient au niveau de certaines régions mettant en évidence des dynamiques différentes de transmission du VIH au niveau de certaines populations les plus exposées au risque d'infection. Ainsi la prévalence du VIH (tous sites confondus) chez les professionnelles du sexe montre des chiffres notablement élevés (2% à 3%) mais relativement stables depuis l'année 2001. La présence d'une épidémie VIH concentrée parmi les professionnelles du sexe (PS) au niveau de la région de Sous Massa Draa est clairement établie avec des prévalences supérieures à 5% depuis plusieurs années.

2.3 Aspect épidémiologique :

Le VIH est actuellement une pandémie chronique

2.4- Répartition géographique de l'infection par le VIH :

Le nombre des personnes vivant avec le VIH dans le monde a continué d'augmenter en 2008, pour atteindre un total estimé de 33,4 millions. Le nombre total des personnes vivant avec le virus en 2008 était plus de 20% plus élevé que celui enregistré en 2000, et la prévalence était peu ou prou trois fois supérieure à son niveau de 1990 [32,3]. Cet accroissement ininterrompu de la population des personnes vivant avec le VIH traduit les effets combinés du taux toujours élevé des nouvelles infections par le VIH et de l'impact positif des thérapies antirétrovirales.

On estime que 1,9 million de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH en Afrique subsaharienne en 2008, ce qui porte à 22,4 millions le nombre des personnes vivant avec le VIH [3].

Si le rythme des nouvelles infections à VIH a enregistré un lent ralentissement en Afrique subsaharienne :le nombre des nouvelles infections en 2008 étant approximativement 25% en plus deçà de ce qu'il était au moment du pic de l'épidémie dans la région en 1995 :

le nombre des personnes vivant avec le VIH y a cependant légèrement augmenté en 2008, partiellement en raison d'une longévité accrue découlant d'un meilleur accès au traitement du VIH. La prévalence chez les adultes (15–49 ans) a reculé, de 5,8% en 2001 à 5,2% en 2008. On estime à 1,4 million le nombre de décès dus au sida survenus en Afrique subsaharienne en 2008. Par rapport à 2004, ce chiffre représente une baisse de 18% de la mortalité annuelle liée au VIH dans la région.

Au Maroc, Le premier cas de sida a été diagnostiqué au Maroc en 1986 au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Le nombre de personnes vivant avec le VIH a été estimé à près de 25500 en 2009et la prévalence du VIH dans la population à 0,11% [30]. L'analyse de l'évolution dans le temps du nombre de cas de VIH/sida notifiés, montre une augmentation progressive à partir de l'année 2005. L'augmentation du nombre de cas notifiés serait également en lien avec le renforcement du dépistage volontaire et à visée diagnostique ainsi que la décentralisation de la prise en charge au niveau de certaines régions.

La dynamique focale de l'épidémie continue à prévaloir et se renforcer.

Ainsi, au cours de la période 2005 à 2009, la région de Sous Massa Draa a regroupé près de 25% des cas notifiés talonnés de près par la région de Marrakech Tensift Al Haouz avec 21,3% des cas. Ces deux régions englobent à elles seules 46,2% des cas notifiés au Maroc au cours des cinq dernières années. Ce constat est à relativiser vu les différences entre les régions en matière d'accès aux centres de dépistage du VIH et aux centres de prise en charge. L'analyse des cas selon les périodes montre une augmentation de la proportion des femmes qui a atteint 47,9% au cours des cinq dernières années.



*Physiopathologie
de l'infection par le virus
du Sida*

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU SIDA :

3.1- Cellules cible de l'infection par le VIH :

Les cellules cibles de l'infection sont principalement les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs, en particulier CXCR4 et CCR5 [16]; il s'agit de la sous population lymphocytaire CD4+, mais aussi des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques dont les cellules de Langerhans (cellules dendritiques différenciées de la peau et des muqueuses), ainsi que des cellules de la microglie cérébrale (macrophages différenciés). Le VIH est localisé dans de nombreux tissus (ganglions lymphatiques, intestin, thymus, cerveau, etc.) et liquides biologiques (sang, liquide broncho-alvéolaire, sperme, sécrétions génitales, liquide céphalo-rachidien) dans lesquels on retrouve les cellules cibles du VIH. L'infection chronique par le VIH est responsable d'une déplétion progressive en lymphocytes T CD4+. La pente de la déplétion lymphocytaire constitue le principal marqueur pronostique de la maladie. D'autres anomalies immunologiques sont observées au cours de l'infection par le VIH : anomalies des lymphocytes CD8+, des lymphocytes B, des cellules «Natural killer» (cellules NK) et des cellules présentatrices d'antigènes [17].

3.2- Cycle de réplication virale :

Ce cycle de réplication est composé principalement de 7 étapes (fig. 4) [7] :

Première phase : d'attachement : La phase d'attachement. Le virus, grâce à la protéine gp120 située sur sa membrane, reconnaît la protéine CD4 située sur la membrane des lymphocytes T CD4 et se fixe sur elle.

Deuxième phase : La phase de fusion et de pénétration : La protéine gp41 achève la fixation et permet la fusion des membranes virales et cellulaires. Le matériel génétique du virus (l'ARN viral) est alors injecté dans le cytoplasme de la cellule désormais contaminée.

Troisième phase : La phase de transcription inverse de l'ARN viral : Cet ARN viral est Rétro transcrit en ADN viral grâce l'action d'une enzyme : la transcriptase inverse.

La phase d'intégration de l'ADN viral : L'ADN viral ainsi formé, est intégré au génome de la cellule infectée grâce l'action d'une enzyme, l'intégrase. Cet ADN viral est ensuite transcrit en plusieurs ARN viraux grâce au système de réplication de la cellule.

La Cinquième phase : La phase de traduction : Les ARN viraux ainsi produits sont lus et traduits en précurseurs protéiques qui vont, après assemblage, former les protéines virales.

La sixième phase : La phase de clivage et d'assemblage des protéines virales (Les protéines virales ainsi formées vont être clivées puis assemblées en nouveaux virions). Le clivage et la maturation des protéines virales sont assurés par une enzyme, la protéase.

La septième phase : La phase de libération des nouveaux virions : Les virions formés bourgeonnent à la surface de la cellule infectée avant d'être libérés dans l'organisme pour un nouveau cycle viral.

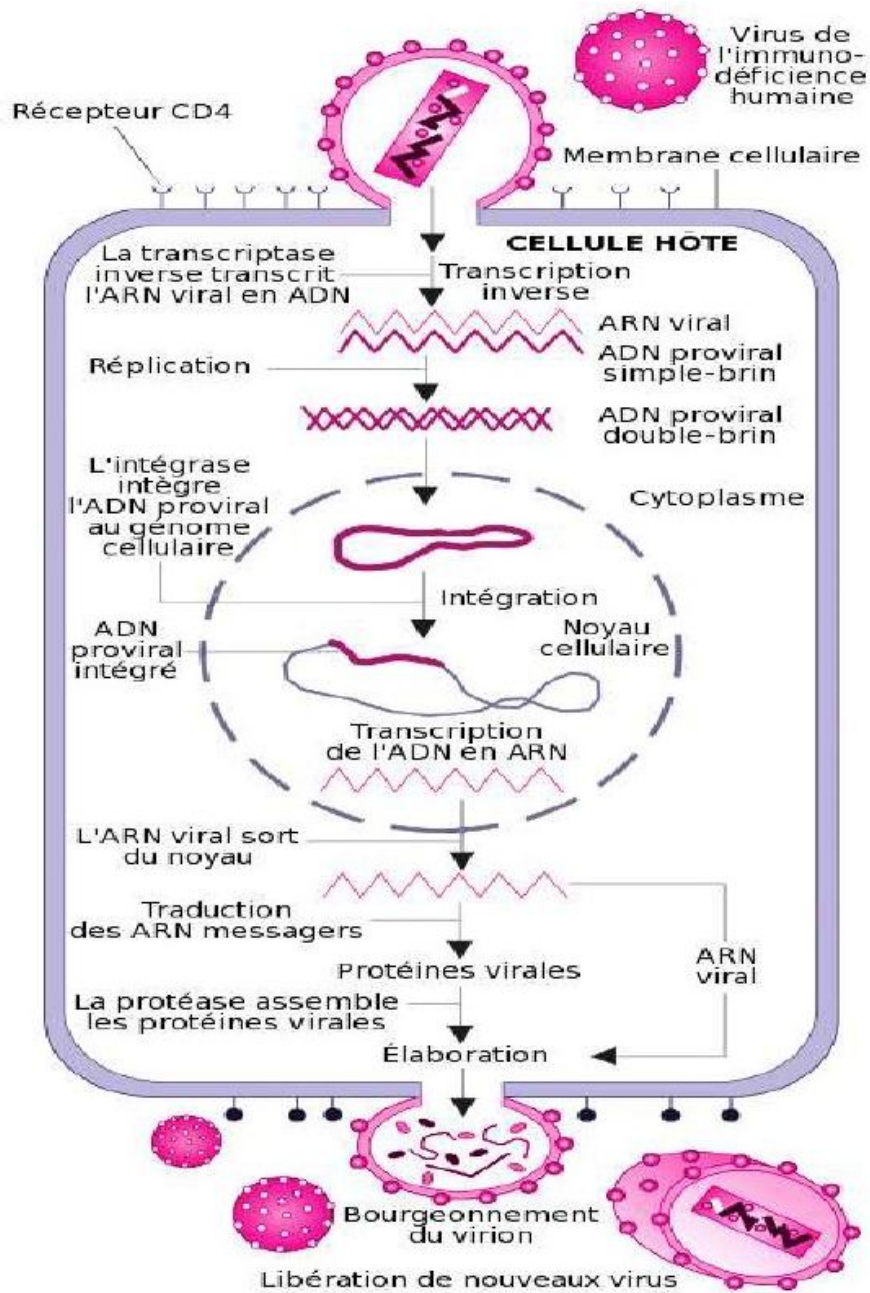


Fig.4 : Cycle schématisé de la réplication du VIH.



Diagnostic



IV. DIAGNOSTIC :

4.1 Clinique :

4.1.1 -Histoire naturelle de l'infection par le VIH :

L'évolution de l'infection par le VIH s'effectue en 3 temps (fig.5) [8]:

- La primo-infection : c'est la phase précoce de l'infection. Environ 3 à 6 semaines après l'infection initiale, 50% à 70% des personnes présentent des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe ou de la mononucléose. Elle peut passer inaperçue ou s'accompagner de signes cliniques (présence de ganglions, fièvre, malaise général, maux de tête, courbatures et douleurs articulaires, éruption cutanée, ulcérations des muqueuses). Ces symptômes durent généralement environ une ou deux semaines, puis disparaissent. Au cours de cette phase, appelée syndrome rétroviral aigu, le VIH se reproduit en grandes quantités et diffuse dans l'ensemble de l'organisme. Un traitement dès ce moment, en limitant la réplication virale permettrait une évolution plus favorable à long terme.

La phase asymptomatique (latence clinique): après la période de primo infection, la réplication du virus dans le sang diminue et se stabilise à un niveau qui varie selon les personnes. Dans certains cas la quantité de virus dans le sang reste faible et le nombre des lymphocytes T-CD4 relativement stable $>600/mm^3$. Les personnes dont le système immunitaire reste à peu près intact après 10 ans représentent environ 10% des personnes atteintes par le VIH. Plus souvent, la quantité de virus augmente dans le sang et le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue jusqu'à un seuil critique $>200/mm^3$ entre 3 et 10 ans. La phase de séropositivité sans symptômes cliniques correspond à la période durant laquelle les effets toxiques du virus semblent apparemment contrôlés par l'organisme, notamment par le système immunitaire. Lorsque les personnes atteintes par le VIH ne présentent aucun signe physique de maladie, elles sont dites "asymptomatiques".

La phase symptomatique/infections opportunistes (SIDA):

Le nombre de lymphocytes T-CD4 diminue rapidement. Cette évolution de l'infection se traduit par la survenue de pathologies plus ou moins graves.

Certains symptômes d'allure banale peuvent apparaître (dermite séborrhéique, zona, herpès, candidoses oropharyngée). D'autres lésions sont plus spécifiques de l'infection par le VIH (leucoplasie chevelue de la langue). Le système immunitaire est maintenant en état d'insuffisance grave. Il se trouve alors dans l'incapacité de défendre correctement l'organisme contre la survenue de certaines infections. Le sida correspond au stade avancé de l'infection par le VIH, c'est-à-dire de la forme la plus grave de l'infection par le VIH, lorsqu'une personne séropositive est atteinte par l'une des vingt-cinq maladies répertoriées dans la liste des pathologies définissant le sida. Ces maladies sont des infections opportunistes qui touchent principalement les poumons, le cerveau, le tube digestif, l'œil, des affections tumorales, dont la maladie de Kaposi, et des cancers qui peuvent atteindre tous les organes, des atteintes directes du système nerveux central et du tube digestif par le virus.

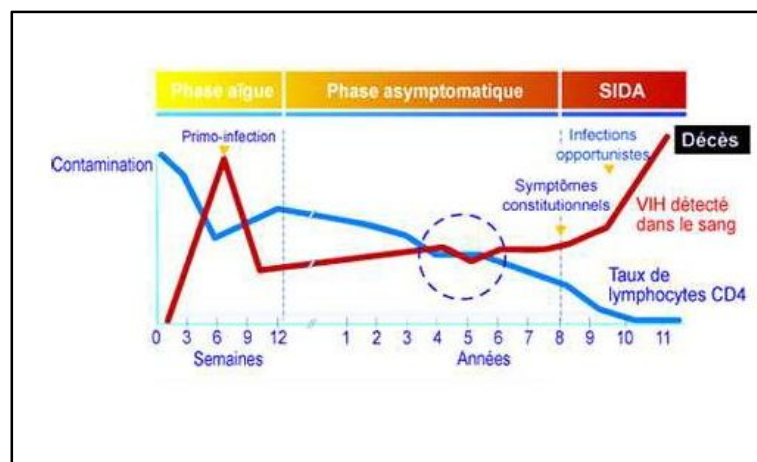


Fig.5 : Différentes phases d'évolution de l'infection par le VIH en absence du traitement ARV.

4.1.2 Stades cliniques de l'infection par le VIH :

Classification en stades cliniques proposée par l'OMS [18] :

Stade clinique 1

- Patient asymptomatique,
- Adénopathies persistantes généralisées.

Stade clinique 2

- Perte de poids inférieure à 10% du poids corporel,
- Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, ulcérations buccales récurrentes),
- Zona au cours des 5 dernières années,
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

Stade clinique 3

- Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel,
- Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois,
- Fièvre prolongée inexplicée pendant plus d'un mois,
- Candidose buccale (muguet),
- Leucoplasie chevelue buccale,
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente
- Infections bactériennes sévères (pneumopathies par exemple).

Stade clinique 4

- Pneumocystose,
- Toxoplasmose cérébrale,
- Maladie de Kaposi,
- Lymphome,

- Mycobactériose atypique généralisée, et plus généralement toute affection grave apparaissant chez un patient infecté par le VIH, ayant une baisse importante de son immunité (taux de CD4 inférieur à 200/mm³).

CLASSIFICATION CDC (CENTERS FOR DISEASES CONTROL)
MODIFIÉE EN 1993 [19]

Catégorie A

- -Séropositivité aux anticorps du VIH en l'absence de symptômes (avant 1993, la séropositivité asymptomatique ne rentrait pas dans la classification « sida »),
- Lymphadénopathie généralisée persistante,
- Primo-infection symptomatique.

Catégorie B

- Manifestations cliniques chez un patient infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :
 - elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire ;
 - elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH. (Cette catégorie correspond aux stades cliniques 2 et 3 de l'OMS).

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Les critères cliniques sont les mêmes que le stade clinique 4 de l'OMS.

4.2 Diagnostic biologique :

Le dépistage de l'infection par les virus VIH vise à mettre en évidence la présence des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 dans du sérum/plasma par des tests ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), et de façon complémentaire la présence de l'antigène viral p24 par des tests ELISA combinés de quatrième génération ou dans certains cas par des tests de dépistage rapide (TDRs) sur sang total ou sur sérum/plasma [19, 20,21,]. Une analyse de dépistage sérologique positive doit toujours être complétée par une analyse de confirmation par western-blot. L'infection par le VIH n'est établie que lorsque le résultat de l'analyse de confirmation est positif et que des résultats concordants sont obtenus sur deux prélèvements distincts [22,23]. Tout diagnostic d'infection à VIH confirmé doit s'accompagner de la déclaration obligatoire anonymisée, initiée par le biologiste, qui envoie un feuillet au clinicien prescripteur.

Pour la primo-infection, Le diagnostic doit être suspecté devant des signes cliniques évocateurs (fièvre, syndrome viral aigu, signes cutanés. . .) ou après exposition à une situation à risque de transmission VIH. Le diagnostic, à ce stade précoce de l'infection, repose sur les tests ELISA « duo » dépistant en même temps les anticorps anti-VIH et l'antigène p24. En l'absence de test « duo », si la sérologie est négative, et si le contexte est évocateur, il faut rechercher l'antigène p24 ou faire une mesure d'ARN VIH [24].

Pour les enfants nés de mère séropositive, les premières semaines de vie correspondent à une phase de primo-infection et le diagnostic est posé par la mise en évidence du virus par PCR-ADN VIH et par dosage de l'ARN-VIH plasmatique. Les enfants infectés in utero ont des résultats positifs dès la naissance, alors que les enfants infectés intra-partum ont des résultats négatifs à la naissance puis positifs sur les

prélèvements ultérieurs. La procédure diagnostique impose donc un prélèvement sanguin dans les premiers jours de vie avec prescription de PCR-ADN VIH, associé éventuellement à la recherche d'ARN viral plasmatique, puis les mêmes examens à l'âge d'un mois et de trois mois. Un résultat positif nécessite d'être confirmé sur un deuxième échantillon pour affirmer une infection par le VIH-1. Un nourrisson est considéré non infecté, si deux prélèvements en dehors de la première semaine de vie sont négatifs [25].

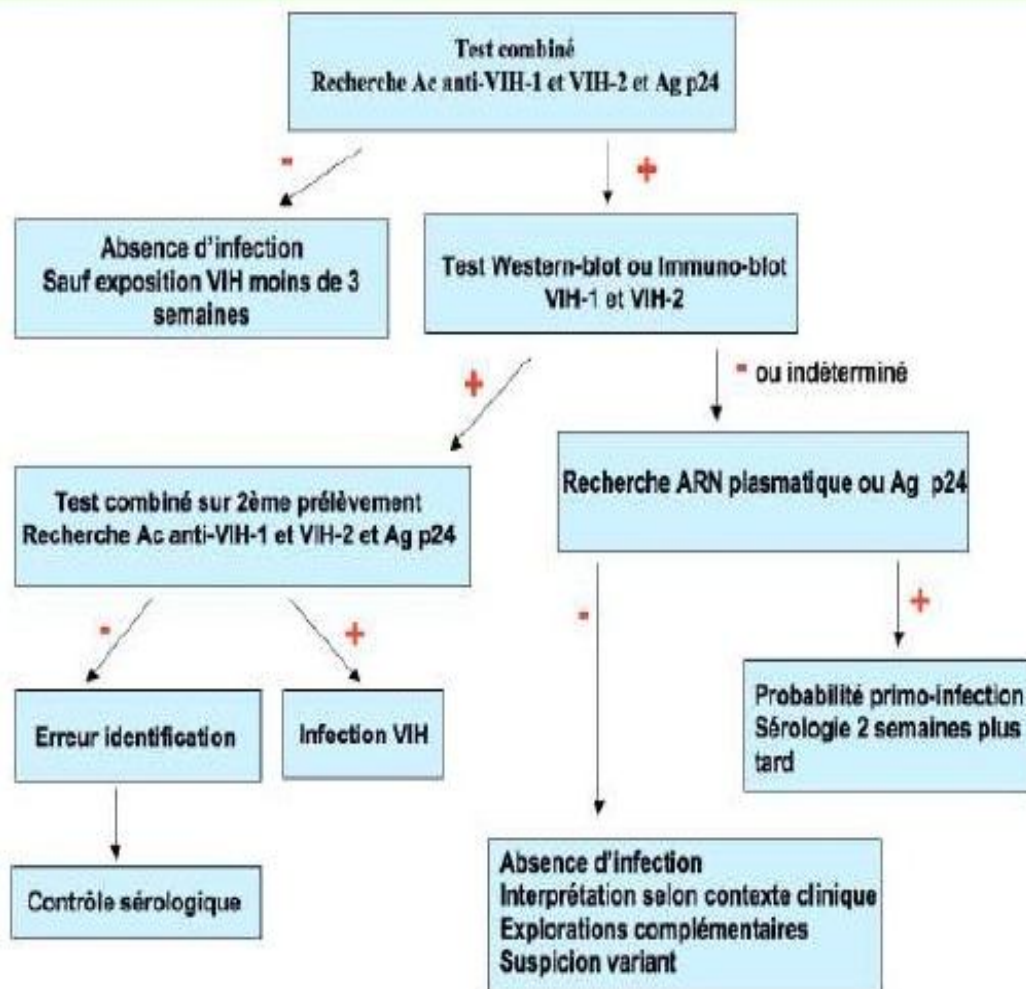


Fig.6 : Algorithme de dépistage du VIH [28].

4.2.1 Tests de dépistage sérologique

Les tests ELISA :

Ils mettent en jeu une réaction entre les anticorps du sérum d'un sujet infecté et des antigènes viraux déposés dans des puits d'une microplaque ELISA. Cette réaction permet la capture et la révélation des anticorps spécifique du VIH. L'utilisation de sérum reste la méthode de référence, malgré l'apparition ces dernières années de tests de dépistage rapides du VIH-1, utilisant la salive comme liquide biologique. Selon les antigènes viraux utilisés et l'isotype de l'anticorps détecté, on distingue des tests ELISA de première, deuxième, troisième et quatrième génération.

- Les tests ELISA de première génération utilisaient des lysats viraux, ces tests ne sont plus utilisés en diagnostic.
- Les tests de 2e génération utilisent des antigènes viraux recombinants ou des peptides.
- Les tests de 3e génération sont des tests d'immunocapture reconnaissant des anticorps IgG et IgM dirigés contre le VIH-1.
- Les tests de 4ème génération, largement utilisés actuellement, sont des tests mixtes (détectent des anticorps antiVIH-1 et VIH-2) et combinés (détection des anticorps IgG et IgM dirigés contre leVIH-1, le VIH-2 et l'antigène p24 à un seuil de détection entre 30et 50 pg/ml). L'utilisation de protéines virales recombinantes et des peptides de synthèse a augmenté la spécificité des tests mais peut, dans certains cas, ne pas détecter certaines variantes [26,27]. Ces tests permettent une réduction de plusieurs jours de la fenêtre sérologique au cours de la primo-infection.

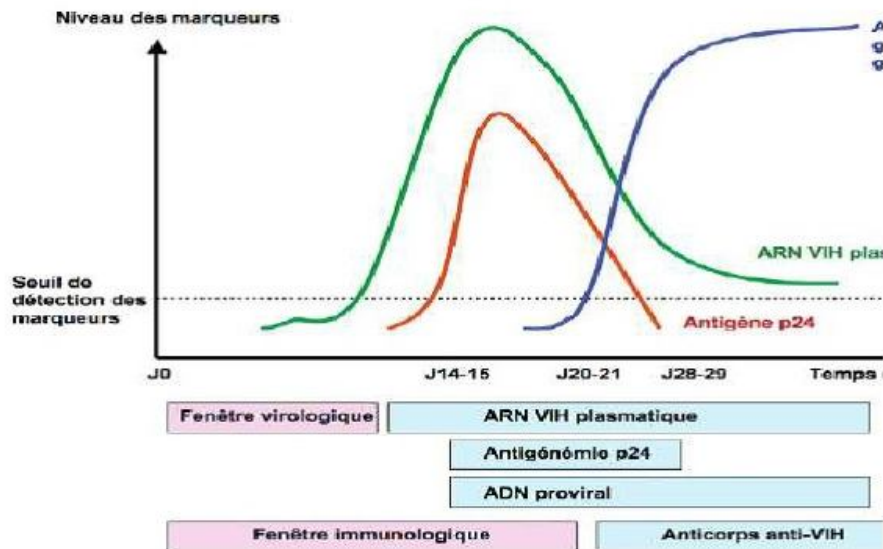


Fig.7 : Evolution des marqueurs biologiques lors de l'infection par le VIH et de test de dépistage [25].

LES TESTS RAPIDES DE DETECTION (TDRS) :

Les TDRs sont des tests immuno-chromatographiques basés sur la chromatographie d'un sérum, plasma ou salive sur une membrane préalablement sensibilisée avec des antigènes recombinants des VIH-1 et VIH-2. Ces tests sont rapides car ils sont réalisables en moins de 30 minutes et ne nécessitent aucun équipement spécifique, ce qui leur assure une large diffusion dans les pays en voie de développement. Trois critères déterminants ont été retenus pour définir un test rapide : obtention d'un résultat dans un délai de quelques minutes ; possibilité d'être réalisé auprès du patient ; possibilité d'utilisation en test unitaire et ceci en l'absence d'automatisation et détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2. Les tests rapides peuvent être réalisés sur le plasma, le sérum, le sang total recueilli par microponction au bout du doigt et la salive.

La sensibilité et spécificité des tests rapides sont comparables à ceux des tests ELISA détectant les anticorps anti-VIH mais ils sont moins sensibles que les ELISA combinés en particulier pour l'analyse de prélèvements effectués durant la phase de séroconversion. Ils sont donc à proscrire dans les cas de prise de risque datant de moins de 3 mois [28].

Ce test est intéressant dans des situations d'urgences :

- accident professionnel d'exposition au sang : TDR pour le patient source ;
- accident d'exposition sexuelle : TDR pour les deux partenaires; Tout résultat positif du TDR devra faire l'objet d'une confirmation par un western-blot ou un immuno-blot.
- accouchement chez les femmes enceintes dont le statut n'est pas connu ;
- urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie évocatrice du stade sida.

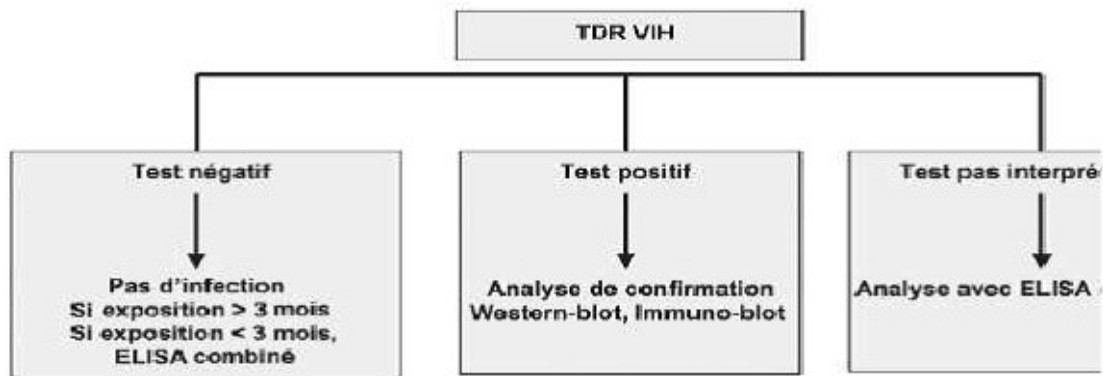



Fig.8 : Algorithme pour le test de dépistage rapide du VIH (TDR) [28].

4.2.2 Le test de confirmation sérologique : western-blot ou immuno-blot :

-Dans la technique du western-blot, les protéines virales sont séparées par électrophorèse avant d'être transférées sur membrane. La présence d'anticorps spécifiques du VIH-1 est mise en évidence grâce à une réaction enzymatique qui se matérialise par une bande colorée au niveau de la protéine virale reconnue. Un résultat est négatif lorsqu'aucune bande ne correspond à une protéine virale. Le contrôle positif fait apparaître un ensemble de bandes correspondant aux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), aux protéines codées par le gène gag (p55, p24, p17) et aux enzymes codées par le gène pol (p66, p51, p31). Pour affirmer qu'un test est positif, il faut obligatoirement avoir détecté dans le sang du patient au moins 2 réactivités vis-à-vis d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe virale (gp120 et gp160) et un anticorps dirigé contre une des protéines codées par les gènes gag ou pol. Les tests d'immuno-blot agréés comme réactifs de confirmation sont comparables aux western-blots à la différence que les protéines recombinantes et les peptides de synthèses sont déposés en bandes séparées sur des membranes ou supports [29, 30, 31,23].



*Actualites therapeutiques
de l'infection par le virus
du VIH /SIDA :*

V. ACTUALITES THERAPEUTIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DU VIH /SIDA :

A. Buts:

L'éradication de l'infection VIH ne peut pas être réalisée avec traitements antirétroviraux disponibles. L'infection de l'organisme est définitive du fait de l'intégration du matériel génétique viral dans le chromosome de cellules lymphocytaires à très longue durée de vie. Ce sont des cellules mémoires [62].

L'objectif principal du traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), est de réduire au maximum la réplication du virus pour le rendre indétectable dans le plasma, c'est-à-dire l'obtention d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml [164-168]. C'est l'obtention d'une charge virale indétectable sous traitement qui permet d'assurer la meilleure restauration du statut immunitaire, avec le maintien d'un taux de lymphocytes T CD4 $> 500/mm^3$, et limite au maximum le risque d'émergence de virus résistant.

Si l'efficacité immunovirologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie,
- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes,
- la diminution des comorbidités liées à l'infection par le VIH,
- la réduction de la transmission du VIH.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement [63-65].

Pour achever ces objectifs il faut :

- choisir un traitement d'efficacité optimale et durable, de tolérance favorable, qui présente moins des effets indésirables et facile à utiliser en première intention [4,66] ;
- évaluer et encourager la volonté du patient de débiter le traitement antirétroviral, et entreprendre des actions adaptées pour aider et entretenir une bonne observance [67].

B- Moyens :

1- Antirétroviraux :

Depuis la description de la première molécule antirétrovirale, la zidovudine (l'AZT, 3'-azido-2', 3'-didesoxythymidine) en octobre 1985, la recherche aboutit régulièrement à la mise à disposition de nouveaux antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH, inaugurant parfois de nouvelles classes thérapeutiques au regard du site moléculaire d'action [4]. En 2010, la thérapeutique anti-VIH comporte plus de 25 molécules antirétrovirales.

Ces médicaments ne sont que virostatiques. Un réservoir de cellules CD4 à longue demi-vie, infectées par le VIH, contenant de l'ADN VIH intégré, est établi dans les premiers jours après la contamination [8] et aucun traitement antirétroviral, même entrepris dès la primo-infection, ne peut empêcher la constitution de ce réservoir ni l'éradiquer d'un organisme infecté.

Les molécules actuellement disponibles agissent à quatre niveaux du cycle de réplication du VIH en (fig.9) :

- empêchant l'entrée du virus dans la cellule cible : inhibiteurs de fusion, antagonistes des corécepteurs CCR5 ;
- inhibant la transcriptase inverse virale: inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques (INTI) et inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) ;
- en inhibant l'intégrase : anti-intégrases ;
- bloquant la protéase : inhibiteurs de protéase (IP).

Les premières molécules disponibles pour le traitement de l'infection par le VIH ont été les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, puis les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Dans un deuxième temps les inhibiteurs de fusion, et plus récemment les anti-CCR5 et les anti-intégrases, ont été développés en particulier pour le traitement des patients déjà traités et porteurs d'un virus résistant aux premiers traitements. Leur place chez les patients naïfs est en cours d'évaluation.

Au sein d'une même classe, les caractéristiques pharmacodynamiques

(Mécanisme d'action sur la cible virale) et pharmacocinétiques (en particulier les voies d'élimination) sont souvent proches.

Les caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire absorption, distribution et élimination) conditionnent le niveau d'exposition dans l'organisme [33,34]. La connaissance de ces propriétés permet d'optimiser le traitement au regard de la puissance virologique du composé et des interactions médicamenteuses entre antirétroviraux. La relation concentration/effet, démontrée pour certains de ces médicaments, permet de proposer dans certaines circonstances une individualisation de la posologie quotidienne avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique.

La recherche de nouveaux agents anti-VIH reste primordiale afin d'améliorer l'observance médicamenteuse, de limiter la toxicité et de garantir une activité efficace prolongée. Un certain nombre de molécules prometteuses sont en cours de développement, dans les classes déjà existantes (inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase virale et inhibiteurs de fusion) mais également dans de nouvelles classes (inhibiteurs de l'intégrase et anti-CCR5)[35].

L'identification de traitements exploitant de nouvelles cibles du cycle antirétroviral demeure essentielle. Les autres cibles thérapeutiques en cours de développement comprennent [36,37]:

Les inhibiteurs d'attachement : Ces agents bloquent l'attachement du virus à la cellule cible en empêchant la liaison entre la glycoprotéine d'enveloppe virale (gp 120 du VIH 1) et le récepteur CD4, et donc son internalisation.

Les anti-TAT et les anti-Rev : Ces agents inhibent l'action des protéines de régulation virale TAT et Rev, qui interviennent dans l'activation des gènes viraux et dans la traduction des ARN viraux.

Les inhibiteurs de maturation : Ce sont des agents bloquant spécifiquement la conversion du précurseur capsidique p25 du VIH1 en protéine capsidique mature p24.

Cette absence de maturation conduit à la libération de particules virales (virions) non infectieuses.

Afin de permettre un contrôle optimal de la réplication virale (charge virale plasmatique inférieure au seuil de détection, 40 copies /ml) et de minimiser le risque d'émergence de résistances, facteur essentiel de durabilité de l'effet antiviral, les antirétroviraux doivent toujours être utilisés en associations appelées communément «trithérapies» ou cART (combinaison antirétroviral therapy) [38]. Cette multithérapie nécessite de grandes précautions d'emploi, dont une observance sans faille.

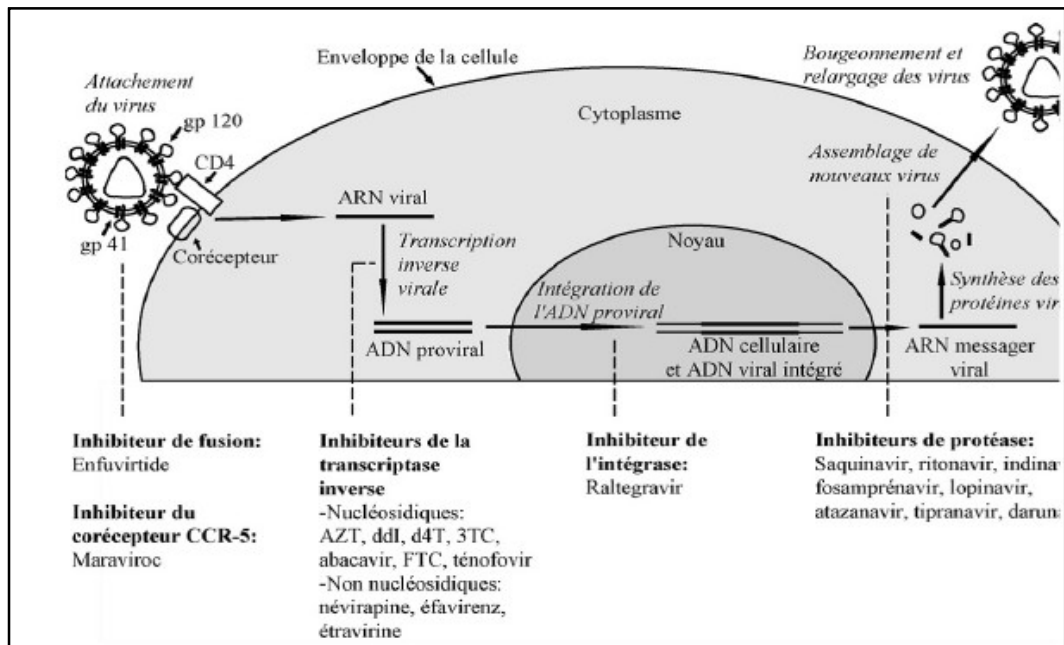


Fig.9 : Cycle du virus VIH 1 au sein du lymphocyte T4 et cibles d'action actuelle [40]

1.1 Inhibiteurs d'entrée :

La classe des inhibiteurs d'entrée a été inaugurée par l'arrivée sur le marché en 2003 de l'enfuvirtide (Fuzion), inhibiteur de fusion ciblant gp41. Les inhibiteurs d'entrée empêchent l'entrée du virus dans les cellules cibles de l'infection [39]. Schématiquement, l'entrée du virus se décompose en 3 phases (Fig.10):

- Attachement du virus à la membrane cellulaire ; puis
- interaction avec les corécepteurs cellulaires CCR5 et CXCR4 ;
- Et fusion des membranes cellulaires et virales et libération de la nucléocapside (le core viral) dans le cytoplasme de la cellule.

En 2010, Seuls le Maraviroc (MRV, Celsenti®), un inhibiteur du corécepteur CCR5 et l'enfuvirtide (T20, Fuzéon®), un inhibiteur de fusion disposent une autorisation de mise sur le marché.

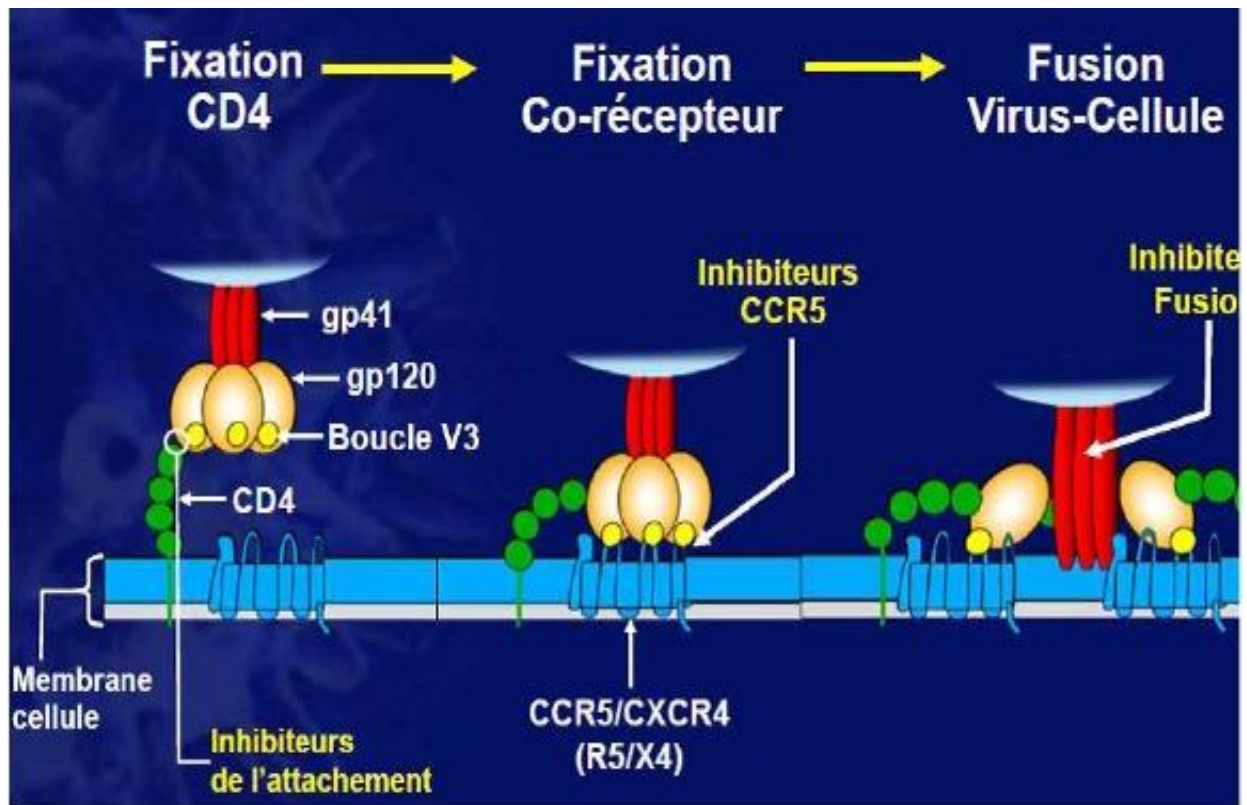


Fig. 10 : Structure d'enveloppe du VIH et cibles pour l'inhibition de la fixation et de la fusion

1.1.1- Les inhibiteurs de CCR5 :

De même que leur intérêt chez des patients ayant une réponse immunovirologique dissociée, en immunodépression sévère ou infectés par des souches à tropisme non-R5. Plusieurs points sont également à éclaircir comme la tolérance à long terme, le risque d'induire une commutation R5-X4, en particulier dans les tissus, le risque d'interférer avec les réponses immunitaires, ainsi que l'impact d'une discordance de tropisme entre le plasma et les autres compartiments de l'organisme.

1.1.1.1- La molécule CCR5 :

La molécule CCR5 est un récepteur de chimiokines qui joue un rôle important en pathologie infectieuse : corécepteur des souches du VIH-1 à tropisme R5, il est également impliqué dans la défense immunitaire contre certains agents transmissibles. Les molécules de CD4 et de CCR5 sont co exprimées sur les cellules T CD4+, les cellules dendritiques ainsi que sur les monocytes et macrophages. L'importance de la présence du CCR5 pour l'infection par le VIH-1 in vivo est démontrée par le fait que des sujets homozygotes pour l'allèle CCR5-D32 (défini par une délétion de D32prématuré), codant pour une protéine CCR5 tronquée qui n'est pas exprimée à la surface cellulaire (Fig.11), sont habituellement résistants à l'infection par le VIH-1 [42,43].

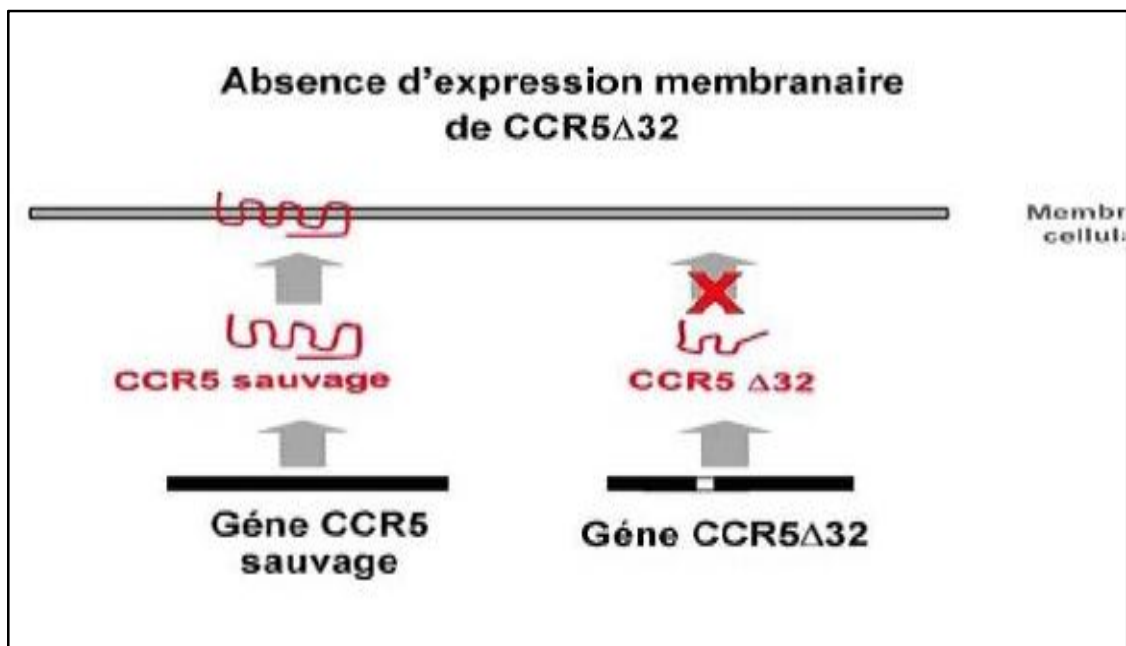


Fig.11: Expression de CCR5 à la surface de la cellule. Le gène sauvage avec expression membranaire normale du récepteur est représenté à gauche. À droite, le gène CCR5D32 code pour un récepteur tronqué qui n'est pas exprimé à la surface cellulaire.

1.1.1.2- Effet anti-VIH-1 des antagonistes de CCR5

Les antagonistes de CCR5 sont classiquement décrits comme des inhibiteurs de l'entrée du VIH-1 dans la cellule. En effet, ils possèdent trois effets antiviraux surajoutés :

Premièrement, ils inhibent le développement de syncytia , résultat de la fusion entre cellules infectées et non infectées et ayant été considéré comme une des causes de la chute du nombre des lymphocytes T CD4+ chez les sujets infectés.

Deuxièmement, ils inhibent l'apoptose induite par la gp120, qui constitue un autre mécanisme potentiel de destruction des cellules T CD4+. L'intensité de cette apoptose dépend de la densité membranaire de CCR5 [44].

Enfin, il a été démontré que les antagonistes de CCR5 sont capables d'agir en intracellulaire en prévenant l'interaction entre gp120 et le CCR5 qui a également comme conséquence la lyse cellulaire [45].

Au total, les antagonistes de CCR5 inhibent non seulement la réplication du VIH-1, mais diminuent également la cytopathogénicité provoquée par la réplication virale. Il a été démontré in vitro que l'action des antagonistes CCR5 est synergique avec celle des autres traitements antirétroviraux [46].

1.1.1.3- Mécanisme d'action des antagonistes de CCR5 :

Les anti-CCR5 se fixent dans la région transmembranaire induisant une modification conformationnelle de la partie N terminale de CCR5 et empêchent la fixation du virus à la membrane cellulaire (fig. 12) [36, 47 ,41].

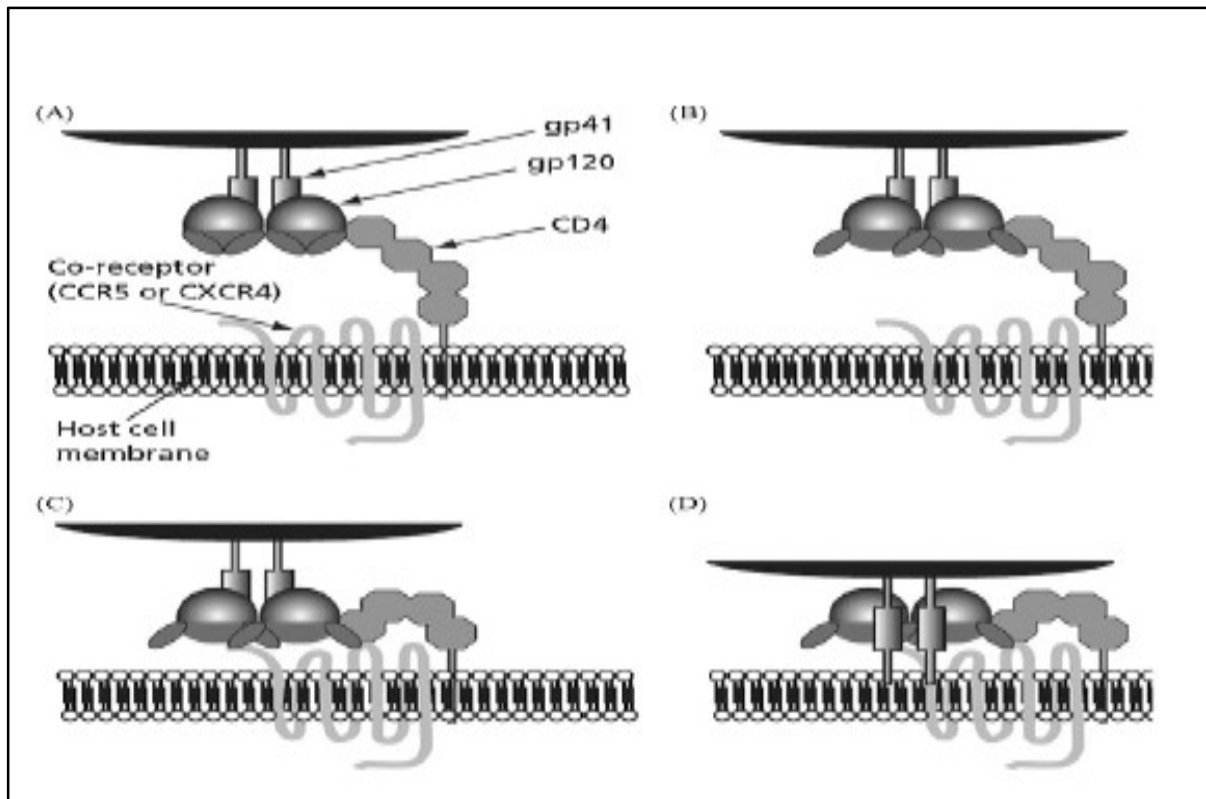


Fig.12: Mechanism of action of co-receptor inhibitors (CRIs). Human immunodeficiency virus (HIV) gly-coprotein gp120 binds to CD4 (A). This induces conformational changes in gp120 and exposure of the co-receptor binding site (B), which is a complex domain comprising the V3 loop and specific amino acid resi-dues in C4, collectively termed the ‘bridging sheet’. Exposure of the co-receptor binding site permits binding of gp120 to the co-receptor (C). Co-receptor antagonists inhibit this step by binding the co-receptor and changing its shape such that gp120 cannot recognise it. Co-receptor binding induces conformational changes in gp41 and insertion of a ‘fusion peptide’ into the host cell membrane (D), ultimately resulting in fusion of viral and cell membranes. Multiple gp120 co-receptor interactions are required to form a fusion pore through which the viral core can pass and infect the cell [41]

1.1.1.4- Résistance aux antagonistes CCR5 :

Pour les antagonistes CCR5, il existe un risque de résistance naturelle ou induite par le traitement. Ce risque provient du fait qu'il existe une certaine plasticité dans l'interaction entre gp120 et CCR5, ainsi que de la force variable de cette interaction. En effet, ont été identifiées des souches R5 :

qui grâce à des mutations au sein de la boucle V3 de la gp120 deviennent très affines (Fig. 13) pour CCR5 [48], de sorte que lagp120 devient capable d'interagir avec le CCR5 même en présence de l'antagoniste [49];

Ou possédant des sites de liaison inhabituels (Fig. 13) [50] ;

Ou étant peu inhibées par les modifications des boucles extracellulaires de CCR5 [51].

De plus, il a été démontré qu'il existait au cours de l'infection par le VIH une évolution vers des souches R5 de moindre sensibilité à l'inhibition par RANTES [52]. Toutes ces souches pourraient exister naturellement [53] et émerger lors de l'administration des antagonistes CCR5. Ce qui n'est pas encore élucidé est de savoir si ces souches auront un pouvoir de réplication normal ou altéré [54].

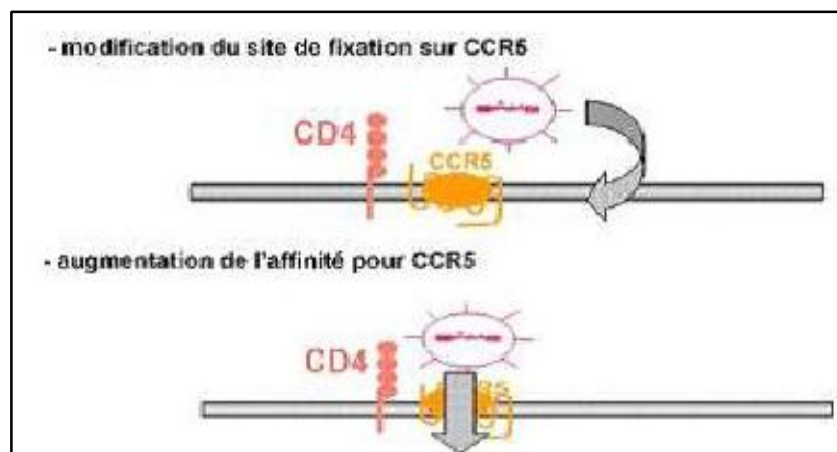


FIG.13: Différents mécanismes de résistance des souches r5 [50]

1.1.1.5- Molécules antagonistes du CCR5 :

Trois inhibiteurs du CCR5 ont atteint les phases IIb et III de développement clinique : aplaviroc (GlaxoSmithKline), vicriviroc (Schering-Plough) et maraviroc (Pfizer). Le développement de l'aplaviroc a été interrompu pour toxicité hépatique [36, 47,41]. Le vicriviroc est actuellement en phase III et de maraviroc a déjà obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

Maraviroc (MVC, Celsentri®) Lemaraviroc (MVC) est le premier antagoniste du CCR5 ayant été commercialisé en Europe et aux États-Unis. Il est commercialisé sous le nom de Celsentri® (comprimés pelliculés à 150 et 300 mg). Des expériences in vitro ont démontré son activité sur toutes les souches standards VIH1-R5 de différents sous-types [55]. Son mécanisme d'action passe par une liaison réversible au corécepteur CCR5, à l'origine d'un changement conformationnel de ce dernier, ce qui empêche l'interaction de la gp120 avec la boucle V3.

L'efficacité et la bonne tolérance du MVC ont été démontrées chez des patients prétraités, en échec virologique et infectés par des souches R5, dans les études cliniques randomisées et en double insu Motivate-1 et Motivate-2 de phase IIb/III (Fig. 14) [56] comparant trois bras: placebo, MVC 150 mg en une ou deux prises quotidiennes (QID), chacun en addition à un traitement optimisé.

La cinétique d'absorption du maraviroc n'est pas linéaire. C'est un substrat de la pompe d'efflux P-glycoprotéine. Il se lie à 76% aux protéines plasmatiques et la principale enzyme responsable de son métabolisme est l'isoenzyme CYP3A4 [40,36]. Le maraviroc est principalement métabolisé et éliminé par le foie ; la clairance rénale contribue pour moins de 25% à sa clairance totale.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, dysgueusie, vomissement, douleur ou distension abdominales, constipation. On peut également noter : élévation ALAT/ASAT et des γ GT ; vertige, paresthésie, somnolence ou, à l'inverse, insomnie, toux, asthénie, rash, prurit, spasmes musculaires et dorsalgies [25, 40,47]. Les anti-CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections (tuberculose active, infections fongiques invasives).

Tableau 1.Celsentri (MVC) : avantages et contraintes [57]

Avantages	Inconvénients
Améliore significativement et durablement les taux de succès (indéteçtabilité) d'associations de recours comportant si possible plusieurs ARVactifs. Nouvelle classe (pas de résistance croisée avec autres ARV) Pas d'antagonisme avec ARV d'autres classes Très bonne tolérance, pas d'effet délétère métabolique identifié Voie orale, petit nombre de comprimés/jour	Deux prises quotidiennes Nécessité de déterminer le tropisme CCR5 Risque de réponse incomplète ou nul si population virale à tropisme CXCR4 présente (patients fortement immunodéprimés)

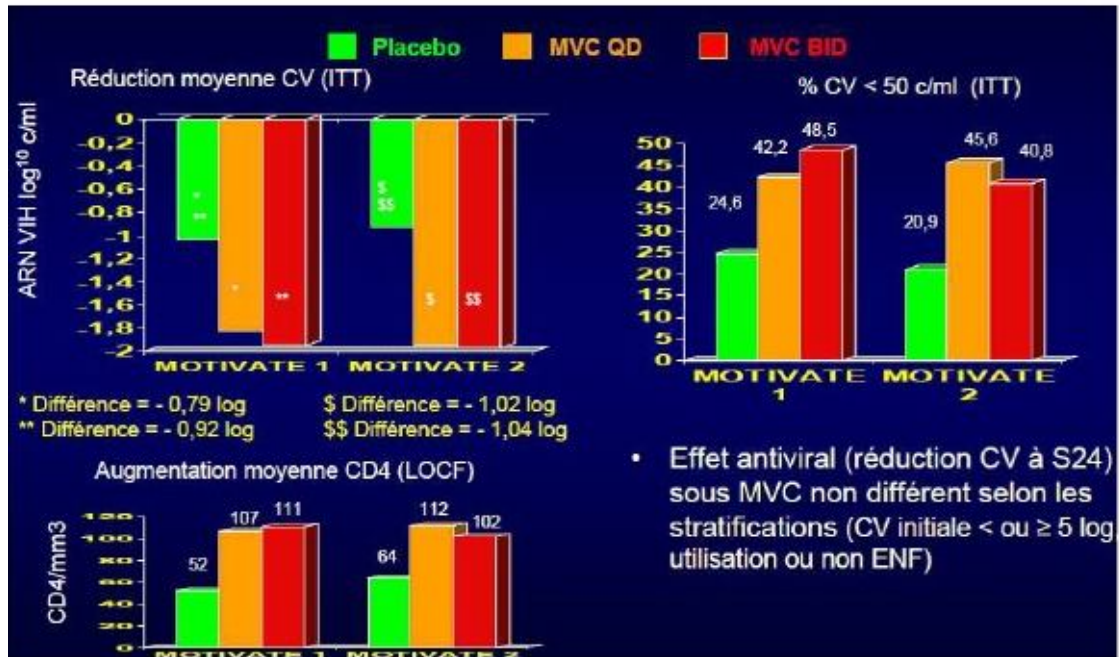


Fig.14 : Maraviroc chez les prétraités MOTIVATE 1 & 2, S24 (Nelson M, CROI 2007, Abs.104aLB;LalezariJ, CROI 2007, Abs. 104Blb) ; TO* = 3 à 6 ARVs (RTV booster non considéré comme ARV)

L'échappement viral au maraviroc peut se produire par 2 sélections [41 ,58] :

- De virus pouvant utiliser le corécepteur CXCR4 (virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double) : 60% des cas d'échec au maraviroc ;
- Ou de virus utilisant toujours exclusivement le CCR5 (virus à tropisme CCR5) mais avec accumulation de mutations dans lagp120 ; profil de résistance non encore entièrement caractérisé

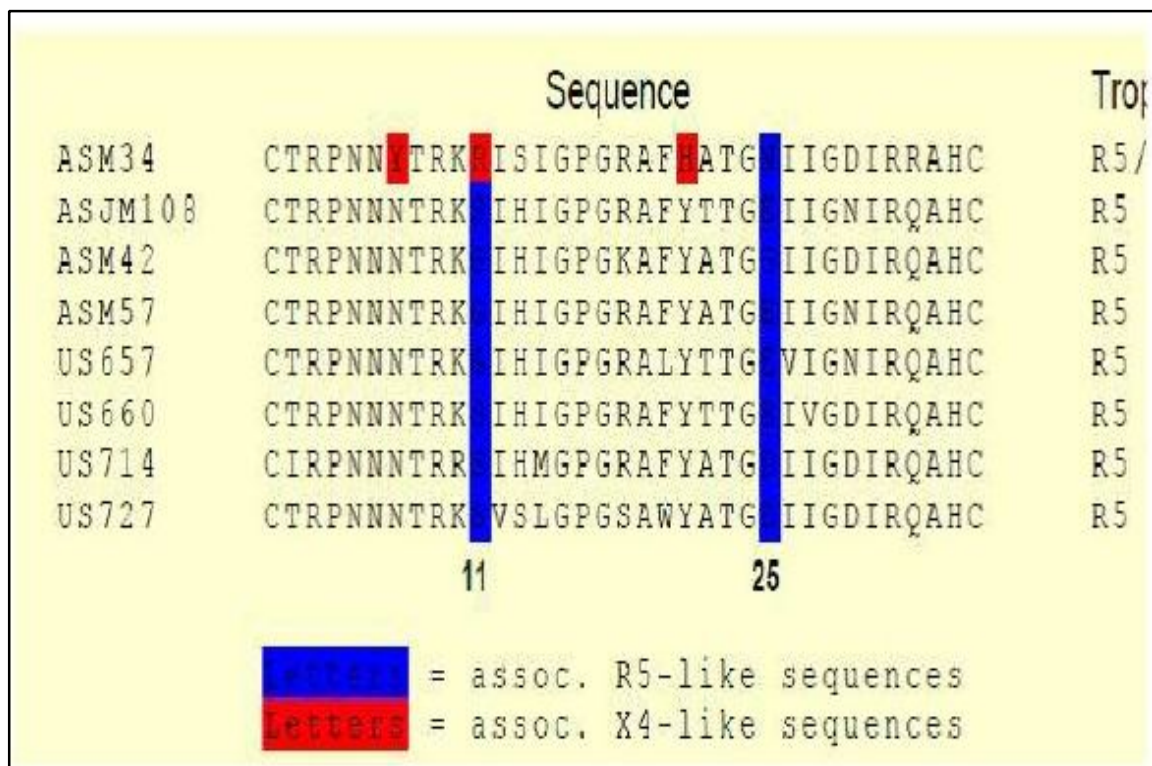


Fig.15. Basic amino acid changes at positions 11/25 in V3 are associated with X4- using viruses.*
Other sequence changes in/outside V3 can also be associated with X4-using viruses [61].

1.1.2- Inhibiteurs de fusion :

Le seul inhibiteur de fusion actuellement disponible est l'enfuvirtide ou T-20 (fig. 16), peptide de 36 acides aminés qui agit en se liant au domaine HR1 de la glycoprotéine virale gp41. HR1 est « démasqué » au moment de la fixation de gp120 au récepteur CD4 et aux corécepteurs CCR5 ou CXCR4. La fixation de l'enfuvirtide à HR1 empêche la fusion des membranes cellulaires et virales [40, 36, 57, 59]. L'enfuvirtide intervient en se fixant à HR1, empêchant la liaison HR1-HR2 nécessaire à la configuration de GP41 en complexe stable permettant la fusion cellulaire (fig.17).

La résistance au T20 est liée à l'acquisition par le virus de mutations dans la région HR-1 du gène de la gp41 dans une région allant des acides aminés 36 à 45 [58,60]. En pratique, il n'y a pas de résistance croisée entre l'enfuvirtide et les autres ARV. Au contraire, leur association est additive, voire synergique.

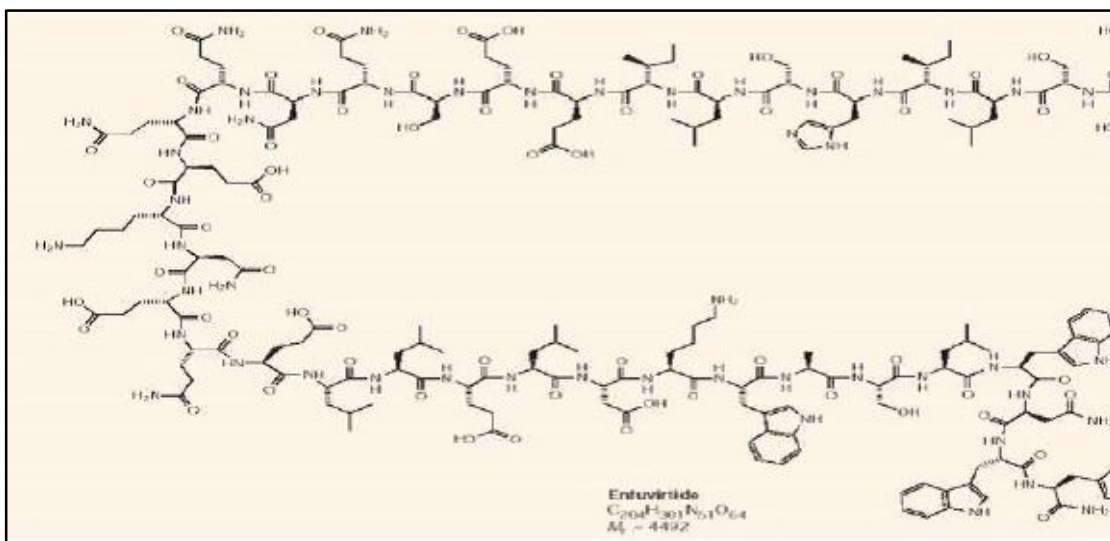


Fig.16 : structure d'enfuvirtide

L'enfuvirtide commercialisée sous le nom de Fuzéon® (solution injectable SC, poudre et solvant injectables à 90 mg/ml : 60 unités +nécessaires [sac de transport, seringues]), ne peut être administré que par voie parentérale sous-cutanée et sa présentation actuelle nécessite 2 administrations quotidiennes. Son utilisation, principalement limitée par la voie d'administration et la tolérance locale, est limitée au traitement des patients en échec virologique après plusieurs lignes de traitement [4,38]. Il est inactif sur les VIH-2.

Le Fuzéon® peut provoquer : douleur à l'injection, induration, nodule, kyste, prurit, ecchymose; céphalées, insomnie, perte de poids, perte de l'appétit, anorexie, pancréatite, neuropathies périphériques, douleurs abdominales hautes, asthénie, anxiété.

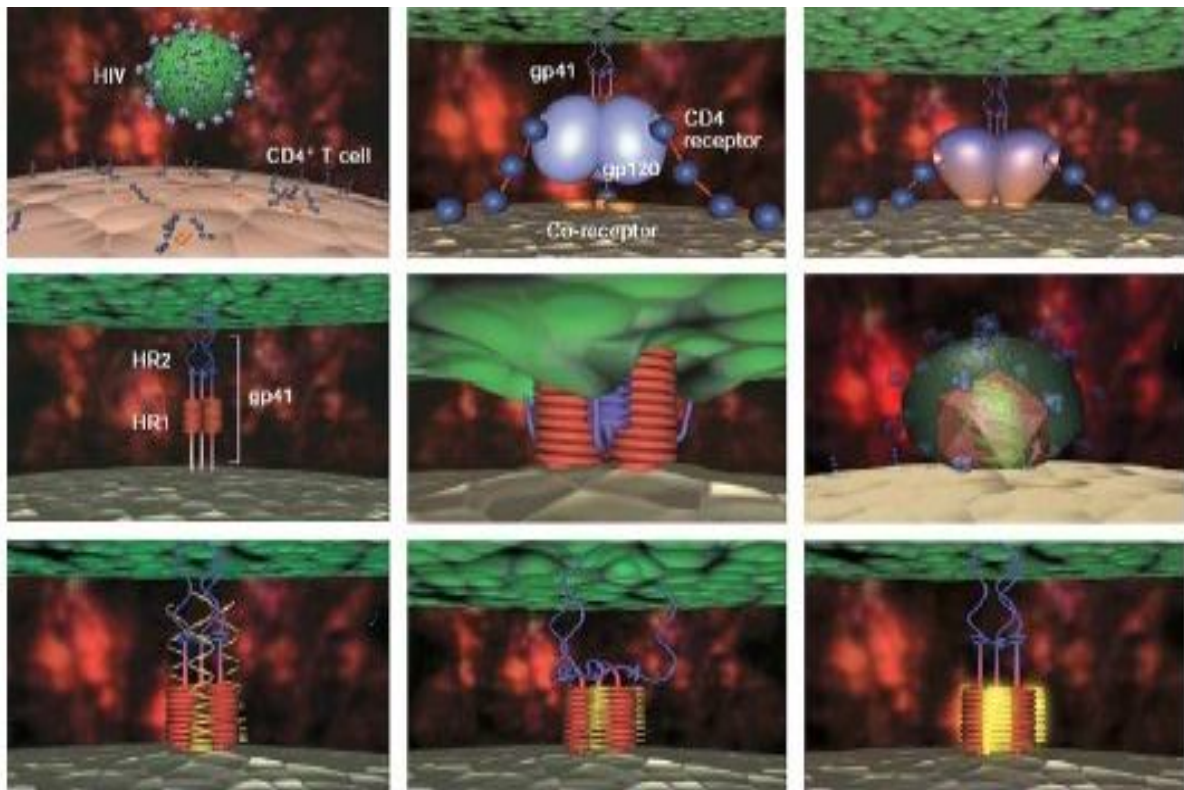


Fig.17. Mechanism of action of enfuvirtide. Human immunodeficiency virus (HIV) enters the host cell through several separate but co-operative steps: attachment, coreceptor binding and fusion. HIV predominantly infects T-cells carrying the CD4 antigen through an initial association of the viral envelope glycoprotein gp120 with the CD4 receptor on the host cell. After this initial attachment, a conformational change is believed to occur in the viral glycoprotein gp120 that allows its further association with host cell chemokine co-receptors CCR5 and CXCR4. Subsequently, a conformational change in the second viral envelope glycoprotein gp41 allows it to insert the hydrophobic N terminus into the host cell membrane. The HR2 domain of gp41 then folds back on itself and associates with the HR1 domain; this process (known as gp41 zipping) leads to fusion of the viral and host cell membranes and infection of the cell.

However, in the presence of a fusion inhibitor such as enfuvirtide (shown in yellow), an association between the fusion inhibitor and gp41 prevents the successful completion of gp41 zipping, thereby blocking infection [36].

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de l'enfuvirtide sont[61] :

- une forte liaison aux protéines plasmatiques ($> 90\%$) ;
- une demi-vie plasmatique courte (< 4 h).

1.2- Inhibiteurs de la transcriptase inverse :

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse empêchent la synthèse d'ADN à partir de l'ARN viral, étape préalable à son intégration dans le génome de la cellule infectée pour la production de protéines virales (Fig.18). On distingue les analogues nucléosidiques ou nucléotidique de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse qui présentent des modes d'action différents [33,36].

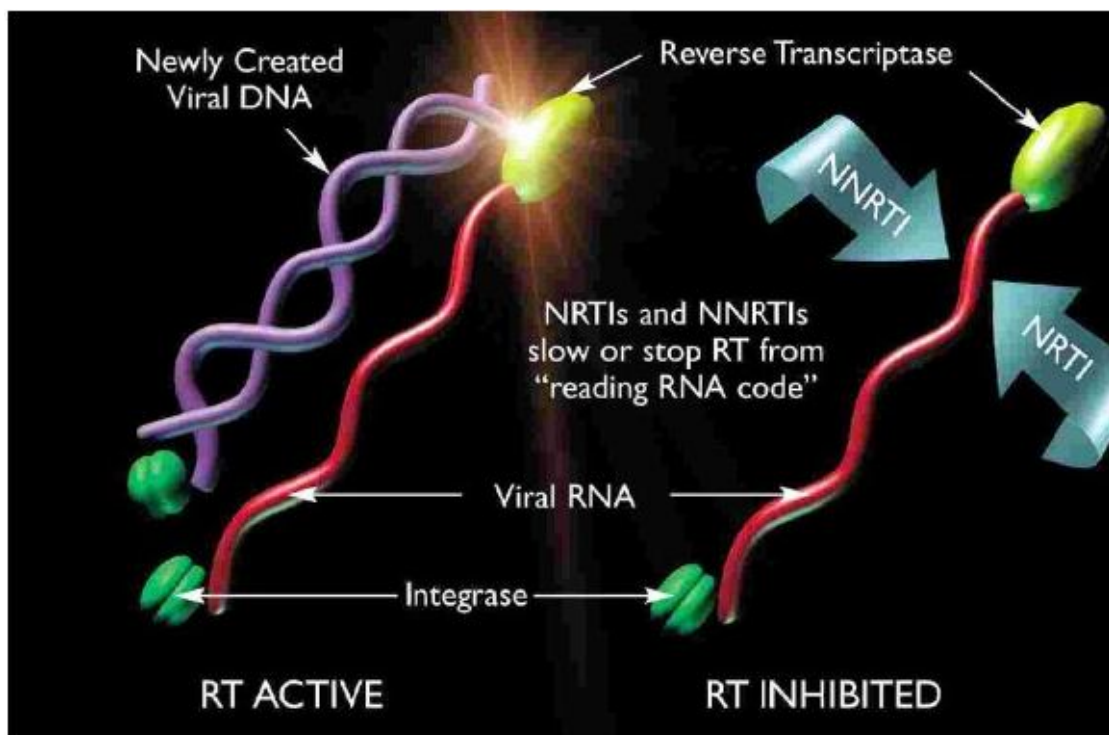


Fig.18. Mode d'action des inhibiteurs de la transcriptase inverse

1.2.1-Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse :

Les inhibiteurs nucléosidiques représentent la plus ancienne classe de médicaments. Ce sont des analogues structuraux des nucléosides endogènes. Ce sont des didéoxynucléosides (ddN), qui diffèrent des nucléosides naturels purines et pyrimidines, par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose. Pour être actifs, ils doivent, comme les analogues endogènes, être triphosphorylés par des enzymes intracellulaires d'origine humaine [33,40-68]. Ils vont ensuite être utilisés par la transcriptase inverse à la place des analogues endogènes et bloquer l'élongation de l'ADN viral. Actuellement, 6 analogues nucléosidiques sont disponibles : la zidovudine et la stavudine (analogues de lathymidine), la lamivudine et l'emtricitabine (analogues de la cytidine), l'adanosine (analogue de l'adénosine) et l'abacavir (analogue de la guanosine). La zalcitabine (ddC) n'est plus utilisée en raison des effets secondaires neurologiques (neuropathies périphériques) fréquents qu'elle induisait. Un seul analogue nucléotidique (le ténofovir) est commercialisé. La stabilité dans le temps de l'action antirétrovirale des INRT, leur maniabilité, la possibilité de les associer font que cette classe reste le socle de la majorité des multithérapies actuelles. Des combinaisons fixes de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique (lamivudine-zidovudine, emtricitabine ténofovir, abacavir-lamivudine) ou 3 inhibiteurs nucléosidiques (lamivudine-zidovudine-abacavir) ont été développées. L'association avec des médicaments antirétroviraux des autres classes est en général synergiques, au minimum additive [04,68]. Les analogues nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse sont actifs sur les virus VIH-1 et VIH-2 [68].

1.2.1.1- Mécanisme d'action

Les analogues nucléosidiques (INRT) sont des bio précurseurs (pro médicaments) qui, pour être actifs, doivent être phosphorylés par la thymidine-kinase virale et les kinases cellulaires non spécifiques en métabolites actifs (5'-triphosphates), analogues des nucléotides naturels (fig.19). Sous cette forme, ils sont incorporés par la transcriptase reverse (ou inverse) dans la chaîne d'ADN proviral en formation. Ils bloquent alors la transcription de l'ADN proviral et donc la réplication virale en empêchant l'incorporation de nouveaux nucléosides. Ce processus est celui de la "terminaison de chaîne" qui a lieu par empêchement de la liaison 3' 5' phosphodiester [68,69].

Les analogues nucléosidiques triphosphorylés inhibent aussi les ADN polymérase cellulaires, avec une affinité 100 fois plus grande pour le RT que pour les ADN polymérase cellulaires α ou β , d'où une faible cytotoxicité [70].

Toutefois le blocage de l'ADN polymérase mitochondriale peut découper la phosphorylation oxydative et résulter en une toxicité mitochondriale commune à tous les produits de cette classe (myopathie, neuropathie, stéatose hépatique, acidose lactique.....) [60].

Le ténofovir un analogue de l'adénosine qui possède un groupement phosphaté et ne nécessite donc que 2 étapes de phosphorylation pour être actif.

Son mécanisme d'action est identique à celui des analogues nucléosidiques[36].

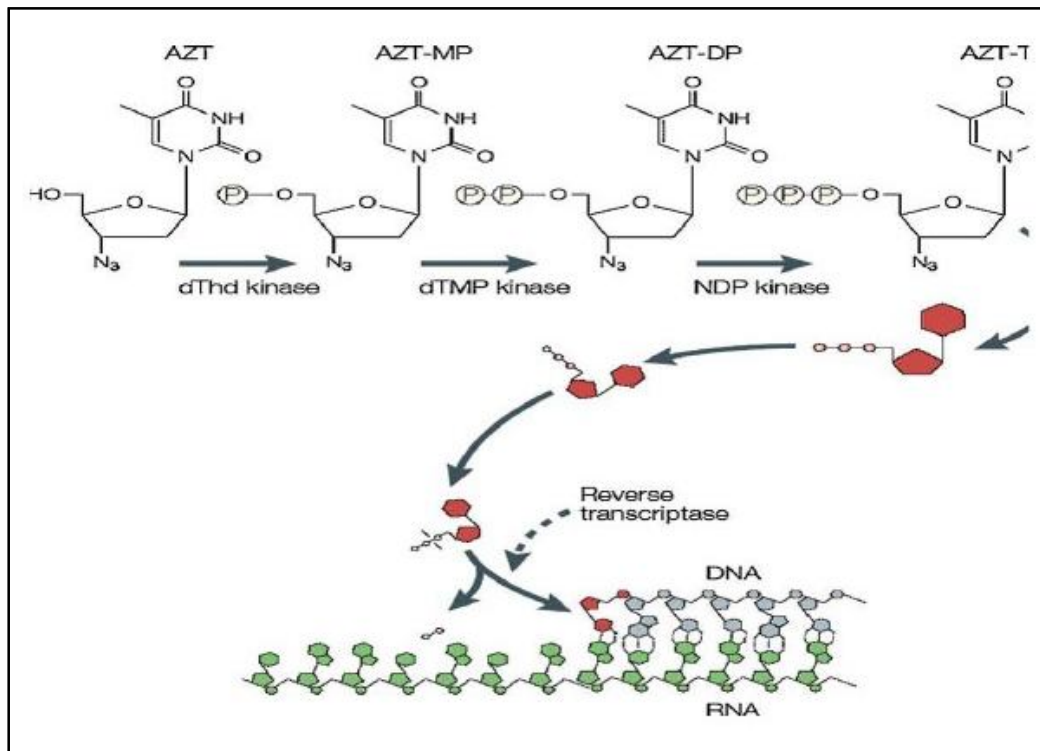


Fig.19. Mécanisme d'action de Zidovudine [36].

1.2.1.2 Les principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des INRT sont les suivantes [40, 36,61]:

- Résorption digestive globalement satisfaisante (biodisponibilité de 40% à 86% selon la molécule) avec des variations d'absorption digestive importantes en fonction de la présence ou non d'un bol alimentaire pour la didanosine (ddi) par exemple, 50% de réduction si repas associé ;
- Liaison aux protéines plasmatiques < à 95% pour toutes les molécules de la classe ;
- métabolisme hépatique sauf pour le ténofoviridisoproxil ;

- demi-vie plasmatique courte pour l'ensemble des molécules sauf pour l'émtricitabine et le ténofovir disoproxil (respectivement 9 heures et 12-18 heures) ;
- Élimination urinaire exclusive sauf pour l'abacavir et l'émtricitabine dont l'élimination est mixte (urinaire et fécale)

1.2.1.3- Interactions médicamenteuses :

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques présentent peu d'interactions médicamenteuses. Il existe cependant une interaction pharmacocinétique entre le ténofovir et la didanosine dont les concentrations plasmatiques sont augmentées en présence de ténofovir et leur association est déconseillée car elle s'accompagne d'un risque plus élevé de toxicité et d'une moindre efficacité virologique et immunologique. Par ailleurs, les associations zidovudine-stavudine et didanosine-stavudine sont déconseillées, la première en raison d'un antagonisme, la seconde en raison d'un risque accru de toxicité mitochondriale (tableau 3, 6,7) [40, 36,61].

1.2.1.4- Effets indésirables :

La plupart des effets secondaires observés avec cette classe de médicaments sont secondaires à la fréquence et à l'expression clinique de l'inhibition de l'ADN polymérase gamma mitochondriale, variables en fonction des molécules, de la durée d'utilisation et du terrain [40,60]. Les tableaux cliniques les plus graves sont constitués par la pancréatite aiguë et l'acidose lactique. Cette toxicité mitochondriale asthénie, douleurs peut être Responsable d'une symptomatologie modérée: musculaires, douleurs abdominales, qui doit faire suspecter le diagnostic.

Le syndrome de lipoatrophie est également associé à l'utilisation des analogues nucléosidiques. Les analogues nucléosidiques et nucléotidique de «seconde génération» (abacavir, ténofovir), l'émtricitabine et la lamivudine ont une moindre toxicité mitochondriale que les analogues thymidiniques (tableau3).

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux disponibles en 2010 [167]

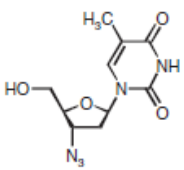
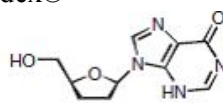
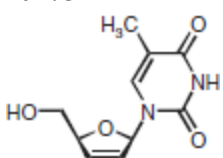
	F (%)	Tmax (heures)	Fp (%)	Élimination	T1/2 (heures)
Abacavir	75 (S)	1	49	< 5% rein + enz hépatiques	0,8-1,5 (21 intracell.)
Didanosine	40 (A)	1	< 5	50% rein	1-2 (15-20 intracell.)
Emtricitabine	90 (S)	1	< 5	80% rein	9 (39 intracell.)
Lamivudine	80 (S)	1	< 5	80% rein	2-3 (10-15 intracell.)
Stavudine	80 (S)	1	< 5	80% rein	1-1,5 (3-5 intracell.)
Zidovudine	60 (S)	1	20	20% rein + 80 % conjugaison	1-1,5 (3-5 intracell.)
Ténofovir	40 (R)	2-3	< 10	80% rein	14 (> 60 intracell.)
Efavirenz	50 (S)	2-5	99,5	< 1% rein + CYP2B6	50
Névirapine	90 (S)	4	60	< 15% rein + CYP2B6+ 3A4	25-30
Étravirine	ND	4	99,9	< 1% rein + CYP3A + CYP2C	30-40
Amprénavir ^{1,2}	30-90 (S)	2	90	< 5% rein + CYP3A	12-15
Atazanavir ²	ND (R)	2	86	< 10% rein + CYP3A	8-9
Darunavir ²	ND (R)	1-4	94	< 5% rein + CYP3A	15
Indinavir ²	60 (A)	1	60	10% rein + CYP3A	4
Lopinavir/r	ND (R)	5	99	< 5% rein + CYP3A	5-6
Ritonavir ²	70 (R)	3	99	< 5% rein + CYP3A	3-5
Saquinavir ²	4-10 (R)	1-2	97	< 5% rein + CYP3A	5
Tipranavir ²	ND (R)	3	99	< 5% rein + CYP3A	6 (dose unique)
Enfuvirtide	70 (voie SC)	7	97	Peptidases – > acides aminés	3-8
Maraviroc	25-35 % (S)	2	76	25% rein + CYP3A	13
Raltegravir	ND (R)	3	83	< 5% rein + UGT1A1	9
Élitégravir ²	ND (R)	5	ND	< 5% rein + CYP3A	10

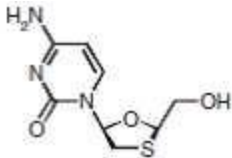
F : biodisponibilité ; Tmax : temps d'obtention du pic plasmatique ; Fp : fixation aux protéines plasmatiques
T1/2 : demi-vie; S : repas sans effet cliniquement significatif ; R : le repas augmente la biodisponibilité ; A : à jeun(le repas diminue la biodisponibilité) ; intracell.: dérivé triphosphorylé intracellulaire. ND : non déterminé.

1 Après administration de fosemprénavir, l'amprénavir est retrouvé dans la circulation systémique.

2 Sauf indications contraires, caractéristiques pharmacocinétiques en présence de ritonavir (biodisponibilité améliorée, demi-vie allongée).

Tableau 3 : Caractéristiques des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) [39, 41, 62, 68,71]

DCI/Nom commercial/structure	Posologie/ Forme	Principaux Effets indésirables	Principales interaction médicamenteuses et contre-indications
<p>Zidovudine (AZT) Retrovir®</p> 	<p>-Cp 300mg, en 2 prise /jour ; gélule 100 mg ; 250mg Solution injectable IV perfusion 10mg/ml, ampoule de 20ml ; Solution buvable à 50mg/5ml</p>	<p>Anémie, neutropénie, leucopénie, -Myalgies céphalées ; nausées. -Acidose lactique, avec hépatomégalie, stéatose. -Cytopathie mitochondriale chez le nouveau-né dont la mère a reçu l'association AZT + 3TC. - Cardiomyopathie</p>	<p>Prudence : -en cas d'association avec des thérapeutiques cytopéniantes -Association à pyriméthamine (↗ ½ vie AZT) Contre-indication : - Hb < 7,5, PN < 750 -AZT+D4T (antagonisme) -AZT+Ribavirine (antagonisme)</p>
<p>Didanosine (ddI) Videx®</p> 	<p>Cp 400mg, 1 fois/jour ; Poudre pour suspension orale 100mg ; 167mg ; 250 mg en sachets ; Gélule 125mg ; 200mg ; 250mg ; 400mg</p>	<p>- Pancréatite (clinique ou seulement biologique). -Neuropathie périphérique. - Altération de la fonction hépatique. -Hyperuricémie asymptomatique. - Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose</p>	<p>Ne pas associer : avec des médicaments susceptibles d'induire une neuropathie périphérique ou une Pancréatite ; Adaptation posologie : en cas d'insuffisance rénale Prudence voire éviter: Ganciclovir + DDI (↗ [DDI] et ↘ [ganciclovir]) Contre-indication : DDI+DDC (toxicité), DDI+ pentamidine (pancréatite)</p>
<p>Stavudine (d4T) Zerit®</p> 	<p>Gélule 40mg, une prise le matin et une autre le soir Gélule : 15, 20, 30, 40 mg Poudre pour suspension orale 5 mg/5ml</p>	<p>-Neuropathie périphérique dose-dépendante. -Élévation des transaminases. - Pancréatite (clinique ou seulement biologique). - Acidose lactique avec hépatomégalie, stéatose. - Lipodystrophie (mode atrophique +++).</p>	<p>Association à surveiller : avec les médicaments susceptibles d'induire des neuropathies périphériques ; Adaptation posologique : en cas d'insuffisance rénale. Contre-indication : D4T+AZT, D4T+DDC</p>

DCI/Nom commercial/ structure	Posologie/ Forme	Principaux Effets indésirables	Principales interaction médicamenteuses et contre-indications
Lamivudine(3TC) Epivir© 	Cp 300mg, une fois par jour à prendre à heure Fixe ; Cp150mg, une prise le matin et une autre le soir ;	-acidose lactique, - neuropathies périphériques, -toxicité hématologique rare, -pancréatites rare	Adaptation posologie : en cas d'insuffisance rénale Contre-indication : 3TC+DDC, Bactrim© à dose curative (↗ [3TC]) => association déconseillée)
Emtricitabine (FTC) Emtriva®	Gélule 200mg, une prise Emtricitabine) par jour Soluté buvable à 10 mg/ml	céphalées, vertiges, insomnies, asthénie - diarrhées, éruptions cutanées.	Ne pas associer lamivudine Interactions avec risque accru : cimétidine, Cotrimoxazole, ranitidine* triméthoprime
Abacavir (ABC) Ziagen©	Cp 300mg, 2 cp une fois par Jour ; Soluté buvable 100mg/5ml	Hypersensibilité (3-5%) ressemblant à une affection systémique : fièvre ± éruption cutanée, problèmes digestifs, léthargie. Cela implique -troubles digestifs, fatigue, céphalées, céphalées, vertiges, insomnies, asthénie -diarrhées, éruptions cutanées.	Contre-indication : réintroduction en cas d'allergie++++
Tenofovir (TDF) Viread©	Cp 245mg, une fois par jour à prendre à heure Fixe	-néphrotoxicité, diarrhées, hypophosphatémie	Contre-indication : - Intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose/galactose. - Autres formes de ténofovir, adéfovir ;

1.2.1.5- La résistance aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques :

Deux mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux INTI. Le premier consiste en l'excision de l'analogue nucléosidique incorporé qui permet la reprise de l'élongation de la chaîne. Ces mutations sont appelées TAM (thymidine analog mutations). Elles comprennent un groupe de 6 mutations, dont la plus fréquente est la T215Y/F, et sont sélectionnées par les analogues de la thymidine (AZT, d4T). Ces TAM, en fonction du nombre de mutations, peuvent être responsables de résistances croisées aux autres INTI, sauf à la lamivudine.

Le deuxième mécanisme est lié à la diminution de l'incorporation des nucléos(t)ides artificiels au profit des naturels, induite par des mutations au site actif de l'enzyme ou à distance. Par exemple, la mutation M184V/I induite par la lamivudine survient dans le motif YMDD de la polymérase. Cette mutation pourrait gêner le fonctionnement de l'enzyme en diminuant la capacité répliquative du virus et retarder l'apparition des TAM. La mutation K65R principalement sélectionnée par le ténofovir contribuerait à la résistance par un mécanisme mixte. La présence de certaines TAMs semble contrecarrer l'apparition de cette mutation par un mécanisme de compétition mutationnelle. La prescription de zidovudine (AZT) associée au ténofovir pourrait préserver de la survenue de la K65R. En dehors de ces mécanismes fréquents, il a été montré que des mutations dans la région de la RNase H et la région de connexion pourraient induire des résistances aux INTI mais aussi aux INNTI. Ces régions ne sont pas analysées en routine. La barrière génétique de ces antirétroviraux est variable selon les molécules : faible pour la lamivudine, élevée pour le ténofovir en dehors de la K65R. [36, 58, 71,72].

1.2.2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Les premiers inhibiteurs non-nucléosidiques qui ont été décrits étaient des molécules du type TIBO et du type HEPT. La névirapine a été décrite pour la première fois comme inhibiteur de la transcriptase inverse [73]. Après les TIBO, les HEPT et la névirapine, beaucoup d'autres substances ont été décrites comme inhibiteurs de la transcriptase inverse, plus particulièrement de la transcriptase inverse du VIH-1. Actuellement Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) regroupent 4 molécules : névirapine (Viramune), delavirdine (Rescriptor), efavirenz (Sustiva) et étravirine (Intelence) (fig.20) [30, 40,70].

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) constituent une classe structurellement et chimiquement différente des INTI.

Ces inhibiteur ne sont actifs que sur les VIH-1 du groupe M et n'ont pas d'activité sur les VIH-1 du groupe O ni sur les VIH-2. Ce sont des composés hautement actifs sur le RT du VIH-1, ils sont actifs à des concentrations extrêmement faibles (quelques nanomoles) et ont un indice de sélectivité extrêmement élevé avec faible toxicité cellulaire [74,75].

1.2.2.1- Mécanisme d'action

À la différence des analogues nucléosidiques, ils ne sont pas incorporés dans le brin d'ADN viral en cours de synthèse, mais agissent en bloquant directement l'activité de la RT en se fixant de façon réversible et non compétitive (par opposition également avec les nucléosides) sur une poche étroite et hydrophobe de la RT, proche de son site catalytique actif, dans la sous-unité p66 de cet enzyme. Cette fixation entraîne une incapacité de cette enzyme à réaliser toute polymérisation. Ce sont donc des inhibiteurs non compétitifs, qui agissent directement, sans avoir besoin de subir une réaction métabolique intermédiaire et en particulier, une phosphorylation, à la

différence des analogues nucléosidiques. Leur activité est donc indépendante des capacités de phosphorylation intracellulaire ou de l'état d'activation des cellules. Ils exercent *in vitro* une puissante activité anti-VIH, limitée par l'émergence rapide de résistance à un haut niveau, pouvant se développer dans les quelques jours qui suivent un traitement de mutations localisés dans le poche de fixation de ces molécules et, très souvent, une seule mutation aboutira à l'impossibilité pour les autres molécules de la classe thérapeutique de fixer sur le RT.

Il existe donc une résistance très croisée entre les différents INNRT. Ceci contre-indique leur utilisation en monothérapie et justifie le développement d'essais cliniques et de stratégies thérapeutiques utilisant ces molécules dans des associations triples ou quadruples, ce d'autant qu'ils exercent un effet synergique ou additif avec les analogues nucléosidiques [40, 36, 38, 70].

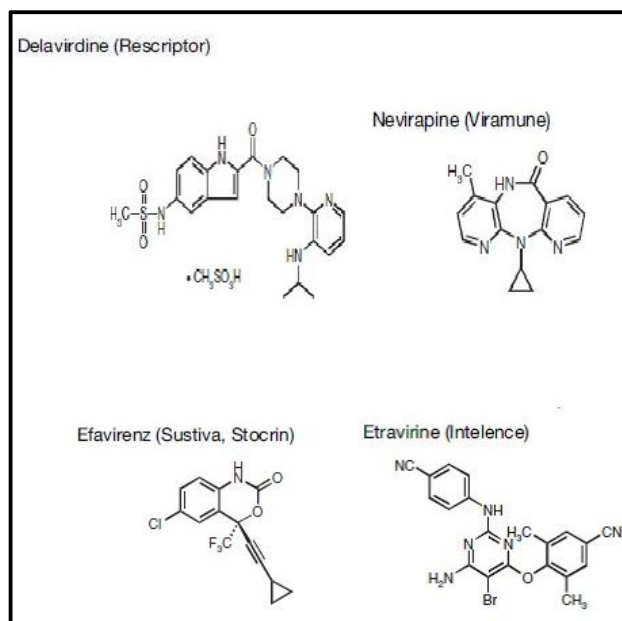


Fig.20 : structures chimiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la RT [41].

1.2.2.2- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont des inhibiteurs allostériques qui ont pour principales caractéristiques

- d'avoir une longue demi-vie (> 25 h),
- d'être éliminés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques
- et de posséder des propriétés inductrices enzymatiques.
- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des INNTI sont [40, 36,61]:
- Une résorption digestive rapide avec une biodisponibilité aux alentours de 90% pour la névirapine ;
- Une forte liaison aux protéines plasmatiques, supérieure à 60% pour la névirapine, et de plus de 99,5% pour l'éfavirenz ;
- Un métabolisme hépatique intense surtout par les isoenzymes CYP 3A et CYP 2B du cytochrome P450 ;
- Une demi-vie plasmatique longue, de 25 à 30 heures pour la névirapine et 40-55 heures pour l'éfavirenz autorisant une monoprise quotidienne ;
- Une élimination urinaire des métabolites.

La pharmacocinétique des INNTI est non linéaire. L'adaptation posologique est quelquefois difficile, pouvant nécessiter le recours aux dosages plasmatiques.

Inducteurs enzymatiques puissants, les INNTI sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses imposant une vigilance accrue lors d'associations de médicaments aux marges thérapeutiques étroites ainsi qu'avec les inhibiteurs de protéase (tableau 4, 6,7).

1.2.2.3- Résistances aux INNTI

Les inhibiteurs non nucléosidiques inhibent la RT de façon non compétitive en se fixant directement sur une poche hydrophobe de l'enzyme située près du site actif et en empêchant la mobilité de certains domaines de la RT. Les mutations de résistance sont observées des deux côtés de la poche hydrophobe ou sur la seconde sous-unité de la RT [58, 74,71]. Un seul changement d'acide aminé entraîne une diminution de l'affinité de l'inhibiteur. La résistance apparaît très vite après l'échappement du fait de l'absence d'effet sur le fitness viral, les virus se répliquant aussi bien sans et avec mutations. Le site de fixation étant le même pour tous les INNTI, cette résistance est croisée sauf pour l'étravirine qui est un INNTI de deuxième génération. Sous efavirenz, la mutation K103N est retrouvée chez 90% des patients, seule ou en association avec d'autres mutations si la pression de sélection est maintenue. Ces associations augmentent le niveau de résistance et peuvent réduire l'efficacité de l'étravirine. Trois, voire quatre mutations sont nécessaires pour en diminuer la réponse virologique [26].

Des inhibiteurs non nucléosidiques «de seconde génération», l'étravirine (Intelence®) et la rilpivirine (TMC278), en cours de développement, ont pour principal avantage de présenter une barrière génétique et un profil de résistance différent et pourraient rester actifs sur les virus porteurs de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de « première génération » [77]. Des résultats présentés récemment montrent que les concentrations plasmatiques de l'étravirine sont diminuées lorsqu'elle est associée au lopinavir, au tipranavir ou au ténofovir [61]. L'association de l'étravirine au tipranavir et aux inhibiteurs de protéase non boostés est contre indiquée.

1.2.2.4- Effets indésirables

Tableau 4 : les posologies, les effets indésirables et associations contre-indiquées des INNTI [41, 62, 71,72]

Posologie	Effets indésirables	Associations contre indiquées	Remarque
efavirenz (Sustiva®, Stocrin®), 200 et 600 mg 1 cp (600 mg) par jour	Troubles du sommeil, de la concentration, vertiges, insomnie, anxiété, rash, cytolyse, dyslipidémie	Terfénadine, astémizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bédridil, dérivés de l'ergot de seigle, autre INNTI	À prendre au coucher. Contre indiqué pendant la grossesse
Intelence® Etravirine, 100 mg 2 cp × 2 par jour	Éruption cutanée, troubles digestifs, cytolyse	Tipranavir/ritonavir, efavirenz, névirapine,	Prudence en cas d'insuffisance hépatique ou HBV ou HCV
Névirapine (Viramune®), 200 mg 1 cp × 2 par jour	Allergie cutanée parfois grave, hépatite parfois grave	Millepertuis. Non recommandée : rifampicine	Débuter par 1 cp/j pendant 14 jours puis 2 cp/j. Surveillance allergie et foie
Délavirdine (Rescriptor®) 400 mg × 3/jour	éruption cutanée, maux de tête, nausées, diarrhées, fièvre	Phénytoïne, phénobarbital Carbamazépine, bendodiazépines	peut être pris avec ou sans aliments

1.3- Inhibiteurs de l'intégrase

Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe d'antirétroviraux. Les anti-intégrases agissent en bloquant l'activité de l'intégrase, enzyme virale permettant l'insertion de l'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte infectée, étape indispensable à la poursuite de la réplication virale. L'intégrase est également impliquée dans la transcription inverse et dans l'assemblage viral [37,77]. Lorsque l'insertion de l'ADN viral dans le chromosome de la cellule hôte est bloquée, il est transformé en ADN viral extra chromosomique circulaire, ADN épisomique. On peut noter l'absence d'enzyme cellulaire humaine de ce type et donc l'absence de toxicité potentielle à ce niveau.

Une seule molécule anti-intégrase, le raltégravir (Isentress®), dispose actuellement d'une autorisation de mise sur le marché. Deux autres molécules de la même classe, le GS-9137 (elvitégravir) et le GSK364735 [33, 36,78,] sont actuellement en développement clinique.

Les résultats à 24 semaines de 3 études de phase III ayant inclus des patients multitraités montrent une bonne efficacité immunovirologique et une bonne tolérance du raltégravir [79]. Le raltégravir a également été comparé à l'efavirenz chez des patients naïfs de traitement en association avec la lamivudine et le ténofovir montrant une diminution plus rapide de la charge virale et moins d'effets secondaires chez les patients traités par raltégravir [80]. Il convient malgré tout de noter qu'il présente une faible barrière génétique.

1.3.1- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du raltégravir sont[61]:

- une liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 80% ;
- une demi-vie plasmatique de 9 heures ;
- une élimination mixte, fécale et urinaire.

Le raltégravir est principalement métabolisé par glucuroconjugaison médiée par l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1. Il peut donc présenter des interactions médicamenteuses en cas de co-administration avec des médicaments inhibiteurs (atazanavir) ou inducteurs (rifampicine) de l'UGT1A1.

Les posologies usuelles du raltégravir (Isentress®) sont, pour le patient de plus de 16 ans, de 400 mg x 2 fois/j à prendre au cours ou en dehors des repas [70]. Il est recommandé de ne pas croquer, ne pas écraser et ne pas couper les comprimés.

Raltegravir (Isentress®) peut provoquer: vertiges, céphalées; douleurs abdominales, flatulence, constipation ; prurit, hyperhydrose ; arthralgies, fatigue, asthénie ; ostéonécrose [61].

1.3.2.- Résistance aux inhibiteurs d'intégrase

Les inhibiteurs d'intégration actuellement utilisés se fixent sur le complexe ADN viral-intégrase au niveau du site catalytique de l'enzyme et bloquent la fixation sur l'ADN cellulaire. Les mutations de résistance apparaissent autour du site catalytique de l'enzyme. Elles entraînent des changements conformationnels qui diminuent l'affinité de l'inhibiteur qui ne peut plus chélater les cations nécessaires au fonctionnement de l'enzyme. Différentes mutations sont impliquées dans la résistance au raltégravir dont les deux principales sont Q148H/K/Ret N155H [81]. La barrière génétique de ces antirétroviraux est faible, une seule mutation suffit pour induire une

résistance. Il existe une résistance croisée importante pour certaines mutations entre raltégravir et elvitégravir. Le développement de mutations de résistance (en particulier N 155H) est associé à une diminution de la capacité répliquative.

1.4- Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de la protéase virale sont de nature peptidomimétique, exception faite du tipranavir qui est un inhibiteur non peptidique. Ils comprennent 10 molécules, 10 médicaments commercialisés (fig.21). Leur introduction en 1996 dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH a permis une importante réduction de la morbi-mortalité des patients infectés.

Les inhibiteurs de protéase se lient de manière spécifique, compétitive et réversible au site actif de la protéase du VIH-1 et préviennent ainsi la synthèse ou le clivage des précurseurs polyprotéiniques encodés gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non infectieuses, ce qui empêche l'infection d'autres cellules. Ils agissent sur les VIH-1 et -2, dans une proportion variable selon les molécules [40, 36,82].

1.4.1- Les principales caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des IP sont (tableau 2) [61, 82,83]:

- Une biodisponibilité correcte mais très fortement dépendante, quantitativement et qualitativement, de la prise concomitante ou non d'aliments et/ou de boissons (diminution ou augmentation selon la molécule, voir infra optimisation des prises médicamenteuses) ;
- une forte à très forte liaison aux protéines plasmatiques, supérieure à 99% pour le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir ;

- un métabolisme hépatique très intense surtout par les isoenzymes CYP 3A du cytochrome P450 ;
- une demi-vie plasmatique courte (< 12 heures) pour l'ensemble des molécules;
- une élimination principalement fécale.

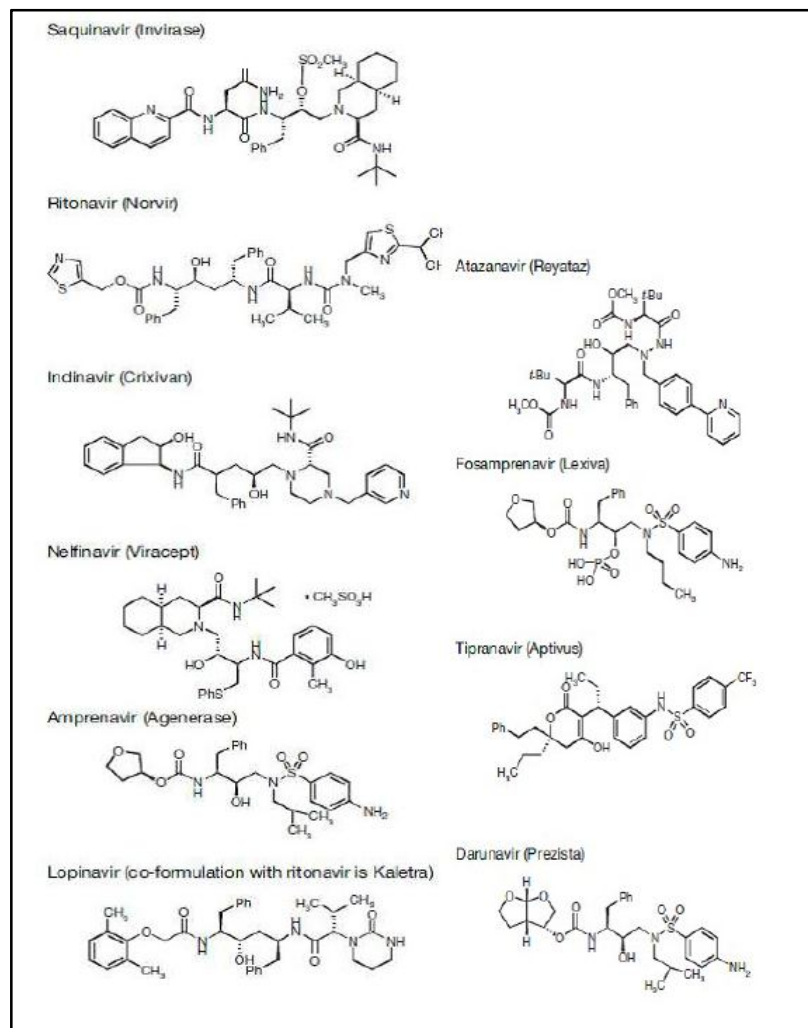


Fig.21. Structures des inhibiteurs de protéase

La pharmacocinétique des IP, comme celle des INNTI, est non linéaire. Des variations interindividuelles de concentrations plasmatiques pour des doses équivalentes ont été observées avec quelques molécules comme le nelfinavir. Une adaptation posologique et le recours aux dosages plasmatiques sont souvent nécessaires. Des échecs aux traitements pourraient d'ailleurs s'expliquer par des concentrations plasmatiques en IP insuffisantes.

1.4.2- Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs enzymatiques puissants, les inhibiteurs de la protéase virale sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses à prendre en compte dans la prise en charge globale thérapeutique du patient. Il faut éviter d'associer d'autres inhibiteurs enzymatiques, y compris le jus de pamplemousse [61].

Le ritonavir (Norvir®) n'est plus utilisé comme antirétroviral mais comme booster pour augmenter la concentration plasmatique d'un IP associé. La posologie utilisée est de l'ordre de 100 à 200 mg/j ("baby-doses").

De plus, l'association entre deux INRT et indinavir seul ne doit plus être utilisée, celle qui associe deux INRT, indinavir et ritonavir, en baby-doses doit être privilégiée. Les IP sont maintenant tous "boostés" par le ritonavir et ont un meilleur profil de tolérance, de résistance et d'administration que les plus anciens IP (tableau 6,7) [82].

1.4.3- Effets indésirables

Effets communs aux IP [40, 60,82]:

- Lipodystrophie (redistribution de la masse grasse corporelle, diminution de la graisse périphérique sous-cutanée, augmentation de la graisse intra-abdominale, hypertrophie mammaire, accumulation de graisse retrocervicale).
- Anomalies du métabolisme glucido-lipidique (hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, résistance à l'insuline et hyperglycemie, apparition ou aggravation d'un diabète).
- Troubles musculaires (augmentation des CPK, myalgie, myosite, rhabdomyolyse)
- Augmentation des saignements spontanés chez le patient hémophile.
- Troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée, flatulence, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie) (tableau 5).

Tableau 5 : Les posologies et les effets indésirables des IP [71,83]

Nom/Posologie	Effets indésirables
<p>Agenerase® amprenavir Capsules molles : En 2 prises/j, à jeun ou au cours d'un repas : – adulte et enfant de plus de 12 ans (> 50 kg), 1 200 mg x 2 fois/j (+100 mg x 2 fois/j de ritonavir booster), – adulte de moins de 50 kg et enfant de 4 à 12 ans, 20 mg/kg x 2 fois/j, sans dépasser 2 400mg/j. Solution buvable : Enfant de 4 à 12 ans, 17 mg/kg x 3 fois/j, sans dépasser 2 800 mg/j.</p>	<p>Rashs cutanés ;Céphalée, troubles du sommeil, de l'humeur, tremblements, paresthésies buccale et/ou péri-buccale.Elévation des transaminases, hyperamylasemie, hyperbilirubinemie.</p>
<p>Aptivus® Tipranavir En 2 prises/j au cours ou en dehors des repas, 500 mg x 2 fois/j (+ 200 mg x 2/j de ritonavir booster).</p>	<p>Toxicité hépatique : hépatite, insuffisance hépatique élévation des transaminases ; hyperamylasemie, hyperbilirubinemie ; Atteintes des testicules chez l'animal (chez l'homme proposer une conservation du sperme si désir d'enfant) ; Céphalée, troubles du sommeil, de l'humeur, tremblements.</p>
<p>Crixivan® indinavir En 3 prise/j espacé de 8h impérativement à jeun (1 heure avant les repas ou 2 heures après et toujours avec de l'eau non alcaline car l'hydratation est indispensable) : – adulte, 800 mg toutes les 8 heures, soit 2 400 mg/j, – enfant de plus de 4 ans, 500 mg/m2/prise toutes les 8 heures (sans dépasser 800 mg/prise). Ou en 2prise sans contrainte au repas, chez l'adulte : 800 mg x 2 fois/j + 100 mg x 2 fois/j de ritonavir booster.</p>	<p>Lithiases des voies urinaires (calculs rénaux) : corriger par un apport hydrique, une interruption de3 jours) et une acidification des urines par chlorure d'ammonium (ChlorammonicR) ; Peau sèche, ongle incarné, rash ; Céphalées, altération du gout, paresthésies buccales ; Augmentation du volume glomérulaire moyen, des transaminases, de la bilirubine, diminution des polynucléaires neutrophiles.</p>
<p>invirase® saquinavir En 2 prises/j, toujours au repas ou dans les 2 heures suivant les repas, chez l'adulte et l'enfant de plus de 16 ans : 1 000 mg x 2/j soit 2 cp 500 mg x 2 fois /j + 100 mg x 2 fois/j de ritonavir booster avalés en même temps.</p>	<p>Céphalées, neuropathie périphérique, paresthésie ; fièvre Rash, prurits ; Elévation des transaminases, lithiase rénale, pancréa thrombocytopenie, érythème, syndrome de Stevens Johnson, déshydratation.</p>

Nom/Posologie	Effets indésirables
<p>Kaletra® lopinavir À dose progressive sur 4 jours au moins, en 2 prises quotidiennes, toujours au cours d'un repas. Comprimés : Adulte et enfant de plus de 12 ans, 2 cp x 2 fois/j. Solution buvable : – adulte et enfant de plus de 12 ans, 5 ml x 2</p>	<p>Diarrhées ; Asthénie, céphalées, somnolence ; Elévation des transaminases, amylases, gamma GT.</p>
<p>Norvir® ritonavir 100 à 200 mg 2 fois /j comme booster associé à d'autres IP, administrés de préférence au cours des repas. Si utilisé comme antirétroviral, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, 600 mg x 2 fois/j soit 1 200 mg/j ou 12 capsules molles/j.</p>	<p>Altération du gout (le gout amer de la solution atténué par dilution avec du lait chocolaté, mais pas à l'eau) ; Paresthésie péri-buccale, neuropathie sensitive périphérique, vertiges, asthénie, érythème ; Vasodilatation, Céphalées ; Elévation des transaminases, risque de pancréatite ;</p>
<p>Prezista® Darunavir En deux prises/ j, en fin de repas, chez l'adulte, 600 mg x 2 fois/j + 100 mg de ritonavir x 2 fois/j en booster à prendre en même temps.</p>	<p>Troubles du système nerveux central : céphalées, maux de tête, vertiges ; Eruptions cutanées ; Troubles cardiaques rares (attaque cardiaque, embolie pulmonaire, élargissement de la cavité cardiaque) ; Insuffisance rénale, douleur lors de la miction ; Articulations douloureuses, douleurs aux extrémités, ostéoporose.</p>
<p>Reyataz® atazanavir En 1 seule prise/j, toujours au cours d'un repas, chez l'adulte, 300 mg/j (avec 100 mg de ritonavir dans la même prise), soit 2 gélules de 150 mg d'ATZ + 1 capsule de 100 mg de RTV.</p>	<p>Céphalées ; rashes cutanés ; troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie) ; Hyperbilirubinémie.</p>
<p>Telzir® fosamprenavir Comprimés : En 2 prises/j, à jeun ou au cours d'un repas : chez l'adulte, 700 mg x 2 fois/j (+ 100 mg x 2 fois/j de ritonavir booster). Solution buvable : En 2 prises quotidiennes, en dehors des repas : 14 ml x 2 fois/j (+ 100 mg x 2 fois/j de ritonavir booster).</p>	<p>Rashes cutanés ; Céphalées, troubles du sommeil, de l'humeur, tremblements, paresthésie buccale ou péri-buccale ; Elévation des transaminases, hyperamylasémie, hyperbilirubinémie.</p>
<p>Viracept® nelfinavir En 2 ou 3 prises/j, toujours au cours des repas : – adulte et enfant de plus de 13 ans, 1 250 mg x 2 fois/j (ou 750 mg x 3 fois /j), – enfant de 3 à 13 ans, 50 à 55 mg/kg x 2 fois/j (ou 25-30 mg/kg x 3 fois/j).</p>	<p>Diarrhées (+) ; Intolérance au glucose, diabète ; Eruptions cutanées.</p>

1.4.4- Résistance aux inhibiteurs de la protéase :

La résistance aux IP est liée à l'accumulation de mutations dont toutes n'ont pas le même impact. Les mutations primaires, qui sont les premières à apparaître, diminuent la liaison des IP à leur substrat enzymatique en agrandissant le site de fixation. Elles sont fréquemment situées au site de l'enzyme comme les mutations des codons 82 ou 84 ou mais parfois à distance comme celle du codon 90 (fig.) [71]. Des mutations de ces codons sont sélectionnées par l'indinavir, le saquinavir et le lopinavir. Les mutations secondaires renforcent la résistance ou modifient la capacité catalytique de la protéase. Certaines mutations sont spécifiques d'un IP donné mais la plupart sont communes à plusieurs IP.

La résistance aux IP pourrait aussi provenir de mutations situées en dehors de la protéase, notamment sur les sites de clivage dans le gène gag [84]. Ces mutations sont déjà connues pour augmenter la résistance phénotypique et aussi pour améliorer la capacité répliquative. Les nouveaux IP, comme le tipranavir, sélectionnent également des mutations telles que l'I84V qui sont responsables de résistances croisées. Il faut cependant un nombre plus grand de mutations pour voir leur efficacité réduite. La barrière génétique des IP est généralement élevée, la résistance n'apparaissant qu'avec l'accumulation de mutations. La potentialisation par le ritonavir diminue l'apparition de mutations de résistance en cas d'échappement et augmente la barrière génétique initiale de l'IP.

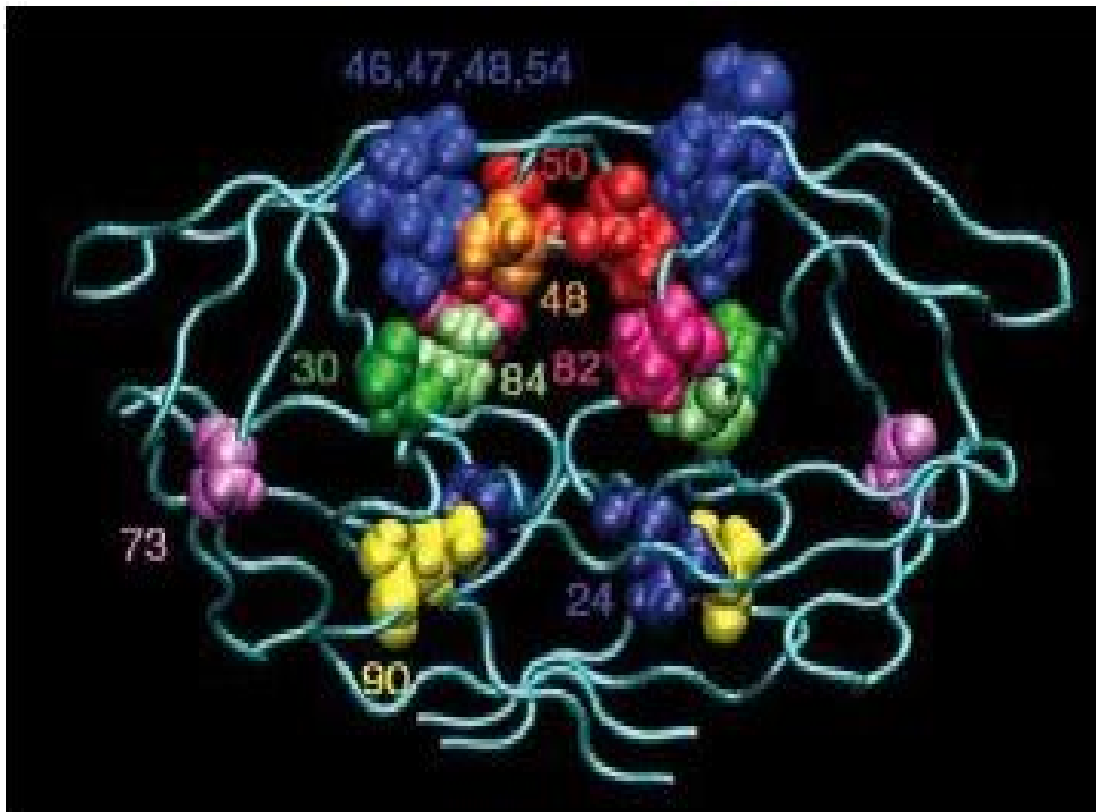


Fig.22 : Positions de principales mutations aux IP

Tableau 6 : Principales interactions pharmacocinétiques
entre antirétroviraux [61, 70,82,83]

Ténofovir- Didanosine	<ul style="list-style-type: none"> • Didanosine métabolisée en hypoxanthine par la Purine Nucléoside Phosphorylase • PNP inhibée par ténofovir □↑ 60% des concentrations de ddI □↑ risque de pancréatite aigue • Lymphopénie • diminution posologie de 400 à 250 mg de ddI en présence de ténofovir chez les patients > 60 kg; de 250 à 125 mg chez les patients < 60 kg • Risque d'échec virologique augmente avec traitement comprenant ténofovir • ⇒association déconseillée
INNRT-IP	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inducteur des INNRT sur le CYP 3A4 ⇒Diminution possible des concentration d'IP ⇒Suivie Thérapeutique pharmacologique (STP) nécessaire • ↑dose de lopinavir de 400 à 600 mg/j en cas d'association avec névirapine ou efavi • Pas d'interaction INNRT-Nelfinavir • Pas d'interaction névirapine-(Fos) amprenavir
(Fos)Amprenavir- Lopinavir	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de 50% des concentrations de chaque IP • ⇒dose de Fosamprenavir x2 (= 1400 mgx2/j) + Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x2j + 100 mg x2/j de ritonavir • Ou Fosamprenavir 1400 mgx2/j + Lopinavir/ritonavir 600/150 mg x2/j
(Fos)amprenavir- Saquinavir	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 50% concentration de saquinavir ⇒↑ dose de saquinavir et ritonavir, ne mo dose de fosamprenavir • 700 mg x2/j de fosamprenavir + 1400 mg x2/j de saquinavir + 200 mgx2/j de
Tipranavir et IP	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 50 à 80% des concentrations d'amprenavir, lopinavir et saquinavir • lopinavir : augmenter le ritonavir à 300 x 2 / j • Amprenavir doubler la dose à 1400 mg x 2 / j • Saquinavir : pas de stratégie validée • Pas de donnée pour les autres IP

Tipranavir-Etravirine	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ 70-80% de la concentration d'etravirine • Ne pas associer Tipranavir et Etravirine
Darunavir	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ AUC de Darunavir de 50% si association avec lopinavir ou saquinavir • d'association darunavir/lopinavir ou darunavir/saquinavir • Association possible avec atazanavir
Maraviroc/IP boostées	<ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc métabolise par CYP 3A4 • Inhibition du CYP 3A4 par le ritonavir • ↑ des concentrations de maraviroc d'un facteur 2-3 (atazanavir/r, lopinavir/r, saqui • ↓ de 50% de la dose de maraviroc • Pas de modification de dose si association avec tipranavir/r ou fosamprenavir/r
Maraviroc/INNRT	<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz ↓ des concentrations de maraviroc de 50% • posologie maraviroc x 2 si associe à efavirenz
Interaction IP/statines	<ul style="list-style-type: none"> • Lovastatine, atorvastatine et simvastatine métabolisées par CYP 3A4 □ ↑↑ concentration et risque de rhabdomyolyse □ associations contraindiquées • Mais association possible avec pravastatine (bile), fluvastatine (CYP 2C9) • Précautions avec Rosuvastatine (CYP2C9)
Interaction IP/immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus métabolisés par le CYP3A4 • ↑↑ des concentrations si association avec IP boostée □ ↓ posologie immunosuppresseur + STP • Exemple : Tacrolimus = 1 mg/semaine
Méthadone/ritonavir	<ul style="list-style-type: none"> • Méthadone éliminée par N-demethylation puis voie rénale • En présence de IP/r boostée, ↓ concentration de méthadone de 25-50% • ↑ posologie méthadone si syndrome de sevrage

Ritonavir-Efavirenz/ voriconazole	<ul style="list-style-type: none"> • Effet inducteur de l'efavirenz et du ritonavir sur le métabolisme du voriconazole • Efavirenz baisse 70% des concentrations de voriconazole □ association à éviter • Ritonavir ↓40% des concentrations de voriconazole □ STP
IP boostes/rifabutine	<ul style="list-style-type: none"> • Rifabutine métabolisée par CYP 3A4 • ↑↑ concentration de rifabutine ⇒ risque uvéites, arthralgies, leucopénies • posologie d'un facteur 4 en cas d'association avec un IP booste : 150 mg x3/semaine – 150mg/j (STP)
IP- INNRT/Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Rifampicine = très puissant inducteur enzymatique ⇒⁻ 50-90% concentration des IP + névirapine ⇒ associations à éviter • Mais possibilité d'associer IP à Rifampicine en ↑ dose de ritonavir Ex : lopinavir/ritonavir 400/400mg ou 800/200 mg • Possibilité association rifampicine/efavirenz si posologie efavirenz ↑ de 600 à 800 mg/j
Raltégavir /rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • concentrations de 50% avec rifampicine • Pertinence clinique de l'interaction incertaine car pas de relation concentration/efficacité du raltégavir
Atazanavir/ antiacides	<ul style="list-style-type: none"> • Anti H2 et IPP ↑ pH gastrique • IPP □ absorption (biodisponibilité) de l'atazanavir de 50-70% chez le volontaire sain • Privilégier anti-H2 pris 2h avant ou 10 h après atazanavir MAIS • Interaction non confirmée chez le patient VIH • Pas de différence d'efficacité virologique selon prise • concomitante ou non d'IPP □ STP

; ↑ :augmente ou augmenter ; ↓ :diminue ou diminuer ; j :jour ;

r :ritonavir ; SVP :suivi thérapeutique pharmacologique

2. Immunothérapie non spécifique par interleukine 2 (IL2)

L'objectif des stratégies d'immunothérapie par l'utilisation de-cytokines, de vaccins thérapeutiques ou d'immunomodulateurs est d'accélérer ou d'améliorer la restauration immunitaire et/ou de contrôler la réplication virale en association au traitement ARV ou après son arrêt [85].

L'IL2 est produite par les LT CD4, elle joue un rôle central dans le fonctionnement du système immunitaire. Cette cytokine induit la prolifération et l'allongement de la survie des LT CD4. Elle permet également d'amplifier, de maintenir ou de restaurer certaines fonctions du système immunitaire et de diminuer son activation [86–88]. C'est sur la base de ces données que se sont construits les essais portant sur l'utilisation de l'IL2 dans le traitement de l'infection par le VIH.

L'efficacité de l'IL2 a donc été testée chez des patients à différentes étapes de la maladie :

- en situation de réponse immuno-virologique dissociée avec contrôle de la réplication virale et absence de restauration immune. L'IL2 a été testée dans l'essai ILSTIM-ANRS 082 (LT CD4 inférieur à 145/mm³ et charge virale inférieure à 1000 copies/mm³ à l'inclusion). Dans cet essai, il a été démontré que l'IL2 permettait d'obtenir une augmentation significative des LT CD4. Ce gain était corrélé au nombre de cures administrées (quatre à six cures). Ces résultats ont permis l'obtention d'une autorisation provisoire d'utilisation de l'IL2 chez les patients ayant un taux de LT CD4 inférieur à 200/mm³ malgré une charge virale indétectable [89] ;

- en situation d'échec immuno-virologique sous trithérapie efficace (essai ETOILE-ANRS 123). Dans cet essai, ont été inclus des patients ayant un taux de LT CD4 inférieur à 200/mm³ et une charge virale supérieure à 10 000 copies avec un score génotypique de sensibilité montrant moins de deux médicaments actifs.

Les patients ont été randomisés pour recevoir huit cures d'IL2 en sous-cutané (4,5 M UI deux fois par jour pendant cinq jours) associée à un traitement optimisé en comparaison à un traitement optimisé seul. Cet essai a montré que chez les patients en échec immuno-virologique sévère (LT CD4 5–8/mm³ en charge virale 4,9–5,1 log₁₀ copies/ml à l'entrée dans l'essai) l'IL2 n'apporte pas de bénéfice biologique ni clinique [90].

L'efficacité de l'IL2 est dose dépendante [91,92]. Elle est également corrélée au nadir des LT CD4 [93]. La toxicité de l'IL2 est liée, comme son efficacité, à son rôle central dans le système immunitaire induisant une cascade d'activation par voies autocrine et paracrine. Elle est également dose dépendante [87], et paraît également liée à la voie d'administration et à la durée du traitement. Les effets indésirables sont quasi-constants, survenant dans les deux à trois derniers jours de la cure et disparaissant 24 heures après la dernière injection. La tolérance à long terme de l'IL2 est en cours d'évaluation dans la cohorte IL2-ANRSCO14.

Récemment, les résultats à long terme de deux larges essais internationaux n'ont pas montré de bénéfice clinique corrélé à l'augmentation des LT CD4 induite par l'IL2 [94,95]. L'essai SILCAAT s'adressait à des patients infectés par le VIH-1 ayant un taux de LT CD4 compris entre 50 et 299/mm³. Mille six cent quatre-vingt-quinze patients ont participé à cet essai et ont été tirés au sort : 849 patients sous traitement ARV ont reçu six cycles d'IL2 par voie sous-cutanée à raison de 4,5 M UI deux fois par jour pendant cinq jours pour chaque cycle et 846 patients ont poursuivi leur traitement ARV seul. L'essai ESPRIT quant à lui s'adressait à des patients infectés par le VIH-1 et ayant un taux de LT CD4 supérieur à 300/mm³. Quatre mille cent onze patients ont participé à cet essai et ont été tirés au sort : 2071 patients sous traitement ARV ont reçu trois cycles d'IL2 par voie sous-cutanée à raison de 7,5 M UI, deux fois par jour pour chaque cycle, et 2040 patients ont poursuivi leur traitement ARV seul.

Pour ces deux essais, le critère principal de jugement était la survenue d'événements classant sida ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. Après un suivi médian de sept à huit ans, et malgré un taux de LT CD4 significativement plus élevé dans les groupes recevant l'IL2, il n'a pas été montré de bénéfice clinique du traitement par IL2. La discordance entre les données cliniques et biologiques sous IL2 a amené à discuter la fonctionnalité des LT CD4 produits sous cette interleukine thérapeutique.

3. Perspectives :

3.1 Interleukine 7 :

Cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et l'épithélium du thymus, l'IL7 joue un rôle fondamental dans la thymopoïèse, l'homéostasie lymphocytaire T CD4 et T CD8 périphérique et également dans la survie cellulaire. Les modèles d'infection de macaques par le SIV ont montré que l'administration d'IL7 permettait d'augmenter le taux de LT CD4 et CD8 sans augmentation de la réplication virale, alors que les études *in vitro* ont montré que cette cytokine était capable d'induire la réplication du VIH [96].

Une étude multicentrique de phase II a montré une augmentation de plus de 50 % du taux de LT CD4 entre l'inclusion et j28.

L'administration de doses répétées d'IL7 (trois fois par semaine, huit injections) chez des patients ayant entre 100 et 400 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies/mL, s'accompagne d'une augmentation significative des LT CD4 et CD8 dépendante de la dose administrée (3 ou 10 g/kg). Ce gain est durable jusqu'à 48 semaines après l'arrêt de l'IL7 [97]. Le phénotype de restauration immunitaire sous IL7 est différent de celui observé sous IL2 et de nombreux arguments plaident pour une fonctionnalité satisfaisante des LT CD4 produits sous cette interleukine.

La tolérance de L'IL7 est bonne et ne s'accompagne pas d'effets généraux. Cependant, des bouffées transitoires de réplication virale ont été observées chez les patients traités avec les plus fortes doses. Les essais en phase III sont en cours.

3.2 Vaccin thérapeutique anti-VIH [98]:

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en France et l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments) en Belgique ont donc autorisé l'expérimentation chez l'homme de ce vaccin antiVIH. Pour Théravectys, ce feu vert est une étape importante de son développement, puisque la biotech sera la première société au monde à recourir à ce type de vecteur, selon son DG, Renaud Vaillant, dans 4 essais en France et 2 en Belgique, 36 patients au total.

Pour le Pr Odile Launay (Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur, Hôpital Cochin, Paris), coordinatrice de l'essai, cette étude devrait confirmer les données précliniques et la capacité du candidat-vaccin, basées sur la recherche fondamentale menée à l'Institut Pasteur, à induire une réponse immunitaire contre le VIH.

Ce premier essai humain évaluera sécurité et tolérance, qualité et intensité de la réponse immunitaire au vaccin de Théravectys. À terme, le vaccin pourrait permettre aux patients traités par ARV de suspendre le traitement de façon prolongée, voire permanente. Pour la biotech, l'usage d'un vecteur lentiviral vise à développer une nouvelle génération de vaccins, car contrairement aux autres vecteurs de transfert de gènes, les vecteurs lentiviraux ont la capacité unique d'induire une réponse immunitaire cellulaire forte, soutenue et diversifiée, qui devrait aider à éliminer les cellules infectées par le VIH. Ceci pourrait être démontré dans l'année, selon le Dr Cécile Bauche, directeur scientifique de Théravectys.

Ce travail est basé sur une licence mondiale (biologie moléculaire et vectorologie) exclusive de l'Institut Pasteur.

3.3 Radiothérapie interne par le radiophosphore 32 (32p) [100]:

un article publiée par le service de médecine nucléaire de hôpital militaire d'instruction Mohammed-V de Rabat propose un nouveau protocole basé sur l'administration de radiophosphore 32 (32P) comme traitement complémentaire aux inhibiteurs enzymatiques déjà utilisés dans le traitement du sida : le patient infecté prendra d'abord une combinaison puissante de molécules antirétrovirales s'inscrivant dans un protocole habituel jusqu'à réduction de la virémie à un niveau indétectable et jusqu'à élimination de la plupart des virus trappés sur les cellules folliculaires dendritiques. Après, et pour traiter la « maladie résiduelle », il reçoit du 32P tout en continuant de prendre la même association de molécules antirétrovirales. L'irradiation interne permettrait de provoquer un effet létal sur les cellules productrices du VIH, de réactiver les cibles infectées latentes et les rendre vulnérables aux effecteurs du système immunitaire et aux traitements antirétroviraux. L'effet radio biologique s'ajouterait ainsi à l'inhibition enzymatique là où les barrières naturelles ne permettent pas d'atteindre des concentrations optimales de molécules antirétrovirales.

C. Stratégies thérapeutiques actuelles de l'infection à VIH :

Des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces dernières années dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Bien que l'éradication du VIH ne soit pas possible, l'association optimisée de différents médicaments antirétroviraux permet dans la grande majorité des cas d'atteindre les objectifs immunovirologiques [4, 38, 115]. Ces médicaments ont permis une réduction importante de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH et au sida.

Cependant, le clinicien est confronté à de nouveaux événements cliniques et aux effets indésirables des traitements rendant la prise en charge des patients souvent complexe [60, 66]. Et pour ce, il est important de construire des nouvelles stratégies thérapeutiques susceptibles d'améliorer la prise en charge de patients infectés par le VIH à la lumière des expériences passées et des connaissances acquises au cours de l'évolution des traitements antirétroviraux. Le traitement de l'infection par le VIH fait l'objet de recommandations mises à jour régulièrement en fonction des données disponibles sur l'efficacité et la toxicité des traitements et de l'arrivée de nouvelles molécules.

Actuellement, le traitement de l'infection à VIH est subdivisé en deux composantes essentielles :

- Traitement antirétroviral (traitement du fond) ;
- Traitements des complications associées à l'infection, notamment des infections opportunistes et les tumeurs.

Dans ce chapitre, nous allons traiter les différentes classes des antirétroviraux. La place des autres molécules, dites «immunomodulatrices», agissant essentiellement par le biais du système immunitaire spécifique (vaccinothérapie) ou non spécifique du VIH (interleukine 2), , n'est pas codifié dans le traitement de l'infection par le VIH et ne sera pas abordée ici .

1- Traitement antirétroviral

1.1- Quand commencer un traitement antirétroviral ?

Le moment optimal pour initier un traitement antirétroviral chez des patients infectés par le VIH reste objet de débats et d'incertitudes [110]. En 2013 on sait, d'une part, que l'élimination du VIH d'un organisme infecté n'est pas possible avec les moyens thérapeutiques actuellement disponibles et, d'autre part, que les interruptions de traitement antirétroviral sont délétères. L'instauration d'un traitement antirétroviral implique donc qu'il faudra le poursuivre indéfiniment. Pour répondre à la question du moment le plus approprié pour débiter un traitement antirétroviral, il convient par conséquent de mettre en balance les bénéfices (diminution de la morbi-mortalité liée au VIH) et les inconvénients d'une exposition prolongée aux antirétroviraux, essentiellement les effets indésirables à long terme. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement antirétroviral a évolué avec la mise à disposition de molécules plus puissantes, mieux tolérées et dont les contraintes de prise sont moins importantes. Cela a conduit à augmenter progressivement le seuil de CD4+ chez les patients asymptomatiques, avec pour objectif de limiter la durée et la sévérité du déficit immunitaire chez les patients dépistés précocement [101-104]. Ceci est confirmé par l'analyse des données observationnelles issues de «grandes cohortes» qui plaident en faveur d'un traitement antirétroviral plus précoce.

Dans la cohorte prospective HOPS (n = 4 421), suivi 8 ans, qui a évalué l'amélioration du pronostic avec une initiation précoce du traitement ARV montre niveau de CD4 prétraitement élevé et une observance > 95% sont associés à une plus faible mortalité, une plus faible morbidité et un meilleur contrôle virologique (CV < 50 c/ml) (p < 0,01) (fig.23) [96]

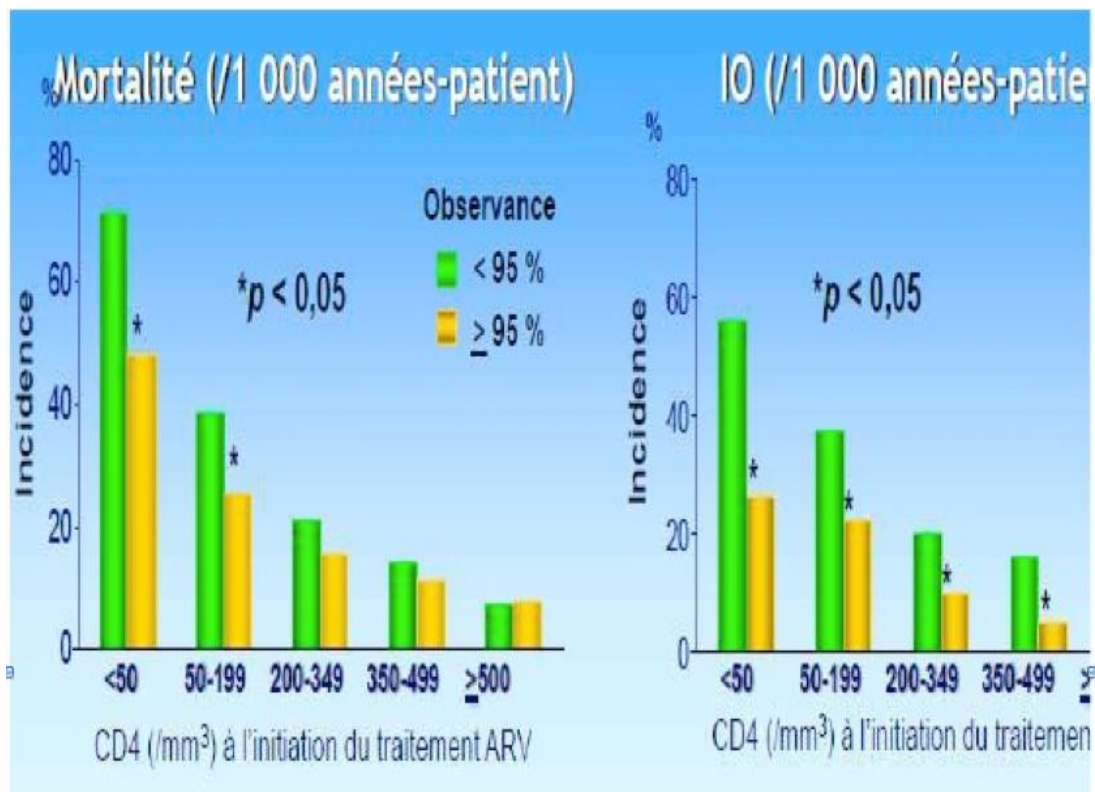


Fig.23. Résultat de la cohorte HOPS : amélioration du pronostic avec une initiation précoce du traitement ARV [96]

Dans Johns Hopkins cohort, suivi de 6 ans de 280 patients avec charge virale indétectable prolongée sous traitement ARV qui a évalué l'évolution immunologique et la progression clinique sous traitement antirétroviral suppressif montre seuls les patients avec CD4 > 350/mm³ avant traitement récupèrent un taux normal de CD4 et le taux de progression clinique est significativement plus faible si CD4 initial > 350/mm³ (fig. 24) [97]



Fig.24. Résultat de la cohorte John Hopkins : évolution immunologique et progression clinique sous traitement antirétroviral suppressif [97]

Dans une autre cohorte « Prognosis of HIV-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies, Egger et al. » Concernant 12 574 adultes (13 cohortes) suivis après le premier HAART a conclu que le niveau de CD4 initial est fortement associé au risque de progression vers le SIDA ou le décès et que la charge virale plasmatique initiale n'est associée au décès que pour des valeurs $>5 \log \text{ c/ml}$ [107].

Dans la cohorte NA-ACCORD, étude collaborative, 22 cohortes de recherche américaines et canadienne, suivi longitudinal entre 1996 et 2006 de 8362 patients naïfs d'ARV, non sida, ayant à l'inclusion un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 350 et 500/mm³ avec mortalité toute cause comme critère de jugement montre que le report de l'introduction du traitement ARV à un taux de CD4 $< 350/\text{mm}^3$ augmente de 69% le risque de décéder par rapport à l'initiation du traitement à un niveau de CD4 $> 350/\text{mm}^3$ [108].

Dans cette cohorte NA-ACCORD, suivi longitudinal entre 1996 et 2006 de 9155 patients naïfs d'ARV, non sida, ayant à l'inclusion un nombre de lymphocytes CD4 $>500/\text{mm}^3$ avec mortalité toute cause comme critère de jugement montre que le report de l'introduction du traitement ARV à un taux de CD4 $< 500/\text{mm}^3$ augmente de 94% le risque de décéder par rapport à l'initiation du traitement à un niveau de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ [108].

Dans la cohorte « ANRS CO8 APROCO-COPILOTE and ANRS CO3 AQUITAINE cohorts, 1997-2005, HIV-1 infected adults with CD4 cell count $> 500/\text{mm}^3$ on long-term ARV therapy reach same mortality rates as the general population, Lewden C et al » a montré que le maintien d'un taux de CD4 supérieur à 500/mm³, avec une charge virale indétectable, permettrait d'atteindre une survie similaire à celle de la population générale [109].

La synthèse de ces cohortes nous permet à conclure que :

- Le risque de survenue de maladies opportunistes est faible tant que le nombre de lymphocytes CD4 est $200/\text{mm}^3$;
- Le niveau de CD4 initial est fortement associé au risque de progression vers le SIDA ou le décès ;
- La réponse immunologique est meilleure (qualitative/quantitative) si lymphocytes CD4 initiaux $>350/\text{mm}^3$;
- L'évolution clinique sous un premier traitement ARV :
 1. est moins bonne si $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$
 2. est bonne si $\text{CD4} > 350/\text{mm}^3$
 3. est meilleure si $\text{CD4} > 500/\text{mm}^3$
 4. est moins bonne si $\text{CVP} > 5 \log \text{ c/ml}$
 5. dépend de la réponse initiale (à 6 mois) au traitement
 6. est fortement influencée par l'observance du traitement.

Dans tous les cas, la mise en route d'un traitement antirétroviral n'est pas une urgence et nécessite une discussion approfondie avec le patient, ce qui permet d'individualiser le traitement en tenant compte des autres paramètres : mode de vie du patient, volonté du patient pour démarrer le traitement, disponibilité des médicaments...

Recommandations :

En 2010, l'OMS recommande de débiter un traitement antirétroviral chez tous les patients adultes et adolescents séropositifs pour le VIH [173] :

- dont le nombre de CD4 est < 350 cellules/mm³, quels que soient les symptômes cliniques ;
- présentant une maladie de stade clinique de l'OMS 3 ou 4 quel que soit le nombre de CD4.
- présentant une tuberculose active, co-infection VIH/hépatite B ou C, quel que soit le nombre de CD4 ou stade clinique.

Il est nécessaire d'obtenir une numération des CD4 pour déterminer si un patient séropositif pour le VIH présentant une maladie de stade clinique de l'OMS 2 ou 3 doit débiter un traitement antirétroviral.

Les recommandations par des autres groupes d'experts sont présentées dans le tableau 8 [174-177].

1.2- Bilans préthérapeutiques

Préparation au traitement et bilan préthérapeutiques l'information du patient, avant la mise en route d'un traitement, doit apporter des explications sur [174-177]:

- Des antécédents médicaux du patient
- Examen clinique, incluant taille, poids, IMC, tension artérielle
- Evaluation du statut socio-psychologique
- Evaluation biologique
- Confirmation de la positivité des anticorps anti-VIH
- Mesure d'ARN VIH plasmatique
- Test génotypique de résistance avec détermination du sous-type viral

- Tropisme R5 du VIH (si disponible)
- Nombre absolu et pourcentage des lymphocytes T CD4 (optionnel: CD8 et%) Numération Formule Sanguine, Plaquettes,
- Transaminases, phosphatases alcalines, \square -GT ;
- Créatininémie ;
- Glycémie à jeun ;
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides à jeun ;
- Marqueurs de l'hépatite B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc ;
- Sérologie de l'hépatite C ;
- Sérologie de l'hépatite A ;
- Sérologie de syphilis (TPHA, VDRL) ;
- Sérologie de la toxoplasmose ;
- Sérologie CMV,
- Evaluation du risque cardiovasculaire
- Femmes: frottis cervico-vaginal
- Envisager la vaccination contre le VHA et le VHB (en fonction des résultats des sérologies) et contre le pneumocoque
- Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine si CD4 au-dessus de 400.

Une IDR négative n'exclut pas une tuberculose active ou latente. Le test T.SPOT.TB® (ou le test QuantiFERON-TB Gold IT®) peut représenter une alternative à l'intradermo réaction à la tuberculine chez certaines populations à haut risque, si disponible.

1.3- Traitement antirétroviral recommande en première intention

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et doit être fait par un médecin hospitalier bien formé et expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Un premier traitement antirétroviral doit permettre de rendre la charge virale indétectable (< 50 copies ARN-VIH/ml) à 6 mois. L'association de plusieurs molécules antirétrovirales est la seule façon d'atteindre cet objectif. Il est actuellement admis que l'association de 3 ou 4 molécules antirétrovirales permet de réduire de façon considérable la mortalité liée au VIH [110]. Une réduction de la charge virale VIH et une remontée significative des lymphocytes CD4 est observée chez 60 à 80% des patients recevant de telles associations. Ces associations permettent de :

- réduire quantitativement la charge virale,
- obtenir une synergie ou action additive,
- limiter le risque d'émergence de résistance au VIH aux antirétroviraux,
- restaurer la sensibilité à certains antirétroviraux lors de résistance,
- diminuer les effets indésirables des traitements en diminuant les doses de chacun des constituants de l'association ainsi qu'en ne pas multiplier les toxicités.

Ce traitement doit aussi s'inscrire dans une stratégie prévoyant un traitement de relais possible en cas d'échec.

Le traitement de première intention doit être individualisé et fondé sur un certain nombre de facteurs :

- Les conditions de co-morbidité (par exemple, les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, la tuberculose, les maladies psychiatriques, co-infection par des hépatites virales....) ;
- Les effets indésirables potentiels des médicaments ;
- Les exigences en matière de suivi biologique ;
- Les interactions médicamenteuses possibles avec d'autres médicaments ;
- La grossesse ou désir d'enfant ;
- Les résultats des tests de dépistage de résistance génotypique ;
- Le sexe et le nombre de CD4 si on envisage la névirapine ;
- Tests HLA-B 5701 si on envisage l'abacavir ;
- Test de tropisme corécepteur si on envisage le maraviroc ;
- Le prix et le rapport cout/efficacité ;
- La volonté du patient de débiter le traitement antirétroviral ;
- Les problèmes d'insertion, de couverture sociale et les problèmes psychologiques avec mise en place de mesures de soutien et d'accompagnement.

1.3.1- Les schémas thérapeutiques validés

Les associations utilisées en priorité sont celles évaluées dans des essais contrôlés randomisés et ont démontré l'efficacité virologique optimale et durable, ont une tolérance et un profil de toxicité favorable, et sont faciles à utiliser. En 2010, dans le cadre d'un traitement antirétroviral initial chez les patients naïfs, la stratégie qui répond le mieux aux objectifs thérapeutiques est une trithérapie en associant 2 INRT avec un 3ème agent [174-177]. Le 3ème agent d'une première trithérapie doit être préférentiellement un IP/r ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Pour le raltégravir, son

efficacité chez les patients naïfs a été évaluée uniquement en association avec TDF/FTC, avec un suivi limité (48 semaines) [80]. Les principaux arguments du choix du schéma d'une première trithérapie antirétrovirale sont présentés ci-dessous :

Le choix des 2 INTI de la trithérapie

Les INTI disponibles aujourd'hui sont moins toxiques [111-115]. Ils permettent de construire des schémas thérapeutiques en prise unique quotidienne, et sont disponibles en associations combinées dans un seul comprimé. Deux associations fixes se détachent des autres associations d'INTI qu'on peut proposer en première ligne en raison de leurs efficacités, tolérance et simplicité d'emploi (1 comprimé par jour) :

L'association ténofovir + emtricitabine (TDF/FTC, Truvada®) est plus efficace sur le plan tant virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine [111,112]. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Truvada® et également de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphate sérique) toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres antirétroviraux et envisager une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Les deux médicaments de l'association (emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de la prescrire.

L'association abacavir + lamivudine (ABC/3TC, Kivexa®) offre également l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance (Kivexa®, 1cp/j). Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz [116-117]. Dans l'essai HEAT la non-infériorité de Kivexa® par rapport à Truvada® a été démontrée en termes d'efficacité virologique [109]. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5% environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut-être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les sujets présentant ce groupe tissulaire [119]. L'association zidovudine + lamivudine est celle pour laquelle on dispose de plus de données. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une association fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé 2 fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association TDF/FTC [111]. Elle ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, recherche d'une bonne diffusion cérébro-méningée). La d4T est de moins en moins prescrite en raison de ces effets indésirables pénibles, peu ou pas réversibles (toxicité mitochondriale à répercussions multiples, dont neuropathies périphériques et lipoatrophies) [173-174].

Le choix de l'INNTI : efavirenz vs névirapine

Le choix d'un INNTI en première ligne ne peut se discuter qu'entre efavirenz et névirapine, car aucun autre INNTI n'a été validé chez le patient naïf actuellement. Un seul grand essai randomisé a comparé efavirenz et névirapine dans une trithérapie comportant par ailleurs stavudine et lamivudine [120]. Cet essai a montré que le taux

d'échec virologique n'était pas significativement différent entre les patients recevant névirapine et ceux qui recevaient efavirenz mais l'équivalence n'a pas pu être affirmée. Des analyses complémentaires ont montré qu'il y avait significativement plus d'éruptions cutanées sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ [121]. Donc, pour l'instauration d'un premier traitement antiretroviral, il est recommandé d'utiliser préférentiellement l'efavirenz si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent.

Le choix de l'inhibiteur de protéase « boosté »

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j) qui confère aux IP une efficacité renforcée en raison d'un meilleur index thérapeutique, mais parfois au prix d'effets indésirables.

- L'atazanavir/r avec TDF/FTC a été évalué en comparaison avec lopinavir/r: En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de l'atazanavir a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour l'atazanavir [122- 123].

- Le darunavir/r a été évalué en comparaison avec le lopinavir/r : Une efficacité virologique supérieure a été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures [124-125].

Le saquinavir/r a été comparé au lopinavir/r en association avec TDF/FTC [117]. La non-infériorité du saquinavir/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides.

Le lopinavir: un essai a démontré son efficacité immunovirologique [118], même si sa tolérance digestive (diarrhée) est dans la pratique souvent moins bonne.

Le fosamprénavir/r : s'est avérée aussi efficace qu'atazanavir une fois par jour en association avec TDF/FTC dans un essai comparatif sur un petit nombre de patients [128].

L'indinavir/r à peu d'indications en première intention, sauf en cas d'encéphalite à VIH pour tirer parti de sa bonne diffusion cérébrale on souhaite le prescrire [70].

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r, darunavir/roulopinavir/r si on choisit un IP/r comme 3ème agent.

Le choix d'anti-intégrase

Le raltégravir, le premier représentant de cette classe, a été comparé à l'efavirenz en association avec TDF/FTC chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz [80]. La rapidité de décroissance de la charge virale est plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz [80, 129]. Le raltégravir n'a pas été comparé à un IP/r et n'a pas été beaucoup évalué avec d'autres INTI que l'association TDF/FTC.

1.3.2- Recommandations

L'OMS recommande, en 2010, dans les pays à ressource limitée de sélectionner le(s) schéma(s) thérapeutique(s) pouvant être utilisé(s) chez la majorité des personnes vivant avec le VIH. La mise en place de schémas

thérapeutiques de première intention présentant moins de problèmes de toxicité mais d'un coût plus élevé doit être prévue progressivement, même si elle n'est pas encore faisable ou coûte trop cher, et tout en sachant qu'actuellement dans de nombreux endroits particulièrement touchés par l'infection à VIH, la couverture des

besoins en TAR est insuffisante, les systèmes de santé ne sont pas assez performants, la capacité des laboratoires est faible, les budgets sont limités et il y a compétition avec d'autres priorités dans le domaine de la santé.

L'OMS recommande de commencer par l'un des schémas thérapeutiques préférentiels suivants comme traitement antirétroviral initial en 2010 pour les patients naïfs et remplissant les conditions pour recevoir celui-ci [173]:

AZT + 3TC + EFV

AZT + 3TC + NVP

TDF + 3TC ou FTC + EFV

TDF + 3TC ou FTC + NVP

Les experts de l'OMS ont accordé une grande valeur au fait de choisir des schémas thérapeutiques pouvant convenir à la plupart des groupes de patients, et aux avantages apportés par l'utilisation de combinaisons de médicaments en doses fixes.

Les recommandations des autres groupes d'experts sont résumées dans tableau 7.

Tableau 7 : Choix préférentiels pour le traitement antirétroviral initial en 2010 [165-168]

France Juillet 2010	<u>Schéma avec INNRT</u> TDF/FTC + EFV	<u>Schéma avec IP/r</u> TDF/FTC + ATV/r ou DRV/r ou LPV/r ABC/3TC + ATV/r ou LPV/r
IAS-USA 2010	<u>Schéma avec INNRT</u> TDF/FTC + EFV	<u>Schéma avec IP/r</u> TDF/FTC + ATV/r ou DRV/r <u>Schéma avec anti-intégrase</u> TDF/FTC + RAL
DHHS- USA Nov.2009	<u>Schéma avec INNRT</u> <u>TDF/FTC + EFV</u>	<u>Schéma avec IP/r</u> <u>TDF/FTC + ATV/r ou DRV/r</u> <u>Schéma avec anti-intégrase</u> <u>TDF/FTC + RAL</u>
EACS Nov.2009	<u>Schéma avec INNRT</u> <u>TDF/FTC + EFV ou NVP</u> <u>ABC/3TC + EFV ou</u> <u>NVP</u>	<u>Schéma avec IP/r</u> <u>TDF/FTC ou ABC/3TC +</u> <u>ATV/r ou DRV/r ou LPV/r ou SQV/r</u>

Les schémas dites «alternatifs» qui sont efficaces, mais présentent des inconvénients potentiels par rapport aux schémas préférentiels sont aussi proposés. Sur la base des caractéristiques des patients et des besoins individuels, ces options peuvent être prescrites. On a des propositions suivantes :

Tableau 8: choix alternatifs pour le traitement antirétroviral initial [164-167]

Schéma avec INNRT

- EFV + (ABC or ZDV)/3TC
- NVP + ZDV/3TC
- Schéma avec IP/r
- ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC
- FPV/r + [(ABC ou ZDV)/3TC1] ou TDF/FTC
- LPV/r + [(ABC or ZDV)/3TC] ou TDF/FTC
- SQV/r + TDF/FTC

Les traitements non recommandés :

- Monothérapie: Puissance insuffisante. La monothérapie par unIP/r, lopinavir [130], atazanavir [131], or darunavir [132], est en cours d'évaluation et les résultats ne donnent pas d'argument décisif pour privilégier une monothérapie. Donc la monothérapie n'est pas recommandée sauf dans le cas de la prévention mère enfant si le charge virale ARN-VIH < 1,000 copies/ml [133].
- Bithérapie par 2INRT : efficacité moindre par rapport à la Trithérapie [134].
- Trithérapie par INRT : ne pas recommander en générale à cause d'efficacité sub optimale et risque élevé de sélection de virus résistants[135-136]. Cependant l'association abacavir / lamivudine / zidovudine et peut être zidovudine/lamivudine+ ténofovir peut être envisagé.
- Stavudine: La stavudine est l'INRT qui expose au risque de toxicité mitochondriale le plus élevé (lipoatrophie, neuropathie...).

L'association stavudine/didanosine expose à une toxicité très importante (cytopathie mitochondriale, lipoatrophie, acidose lactique) ; elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine. L'association stavudine/zidovudine est antagoniste [137].

- INNRT + 2INRT : cumules des effets indésirables [120].
- EFV : non recommandé chez la femme enceinte ou chez la femme n'ayant pas un moyen de contraception fiable et efficace [138].
- ABC : Contre-indiqué si HLA B*5701 positif. L'éducation et l'information sur le risque d'HSR restent indispensables même si HLA B*5701 négatif, doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque cardiovasculaire élevé et/ou les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml [119].
- 1 INNRT + 1 IP/r : rapport bénéfice/risque non favorable.

1.4- Situations particulières

1.4.1- Primo-infection

Une primo-infection à VIH doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant (fièvre pendant plus de sept jours) associé à une polyadénopathie, à des manifestations cutanéomuqueuses et/ou neurologiques, et/ou après toute situation à risque sexuel. Les symptômes surviennent entre 10 et 15 jours après la contamination ; ils sont associés à des anomalies biologiques hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose ou lymphopénie précoce) et à une cytolysé hépatique. Ils s'amendent spontanément en 2 à 4 semaines, les adénopathies pouvant persister plus longtemps.

❖ **Traitement**

Différents arguments épidémiologiques, virologiques et immunovirologiques s'accumulent en faveur d'un traitement précoce. Le risque de transmission sexuelle du VIH en l'absence de traitement ARV a ainsi été estimé comme étant 26 fois plus important en phase de primo-infection qu'en phase chronique au sein d'une cohorte ougandaise [139].

Sur le plan virologique, la primo-infection est marquée par une dissémination virale rapide dans l'organisme et par l'archivage de souches virales dans des sites dits « sanctuaires », dont le cerveau, qui peuvent être ultérieurement difficilement accessibles aux ARV. En termes de réponse thérapeutique, la taille du réservoir (évaluée par la mesure de l'ADN-VIH intracellulaire) diminue de façon plus importante sous l'effet d'un traitement précoce comparé à un traitement en phase chronique [140-141]. Les niveaux d'ADN-VIH très bas observés chez les patients traités dès la primo-infection sont proches de ceux des sujets contrôleurs du VIH.

Sur le plan immunologique, plusieurs arguments renforcent l'idée du caractère bénéfique d'un traitement précoce. D'une part, la restauration lymphocytaire, qui conditionne le risque de progression clinique, est plus importante après un traitement initié en primo-infection qu'au cours de l'infection chronique [142]. D'autre part, on observe en primo-infection une activation massive et généralisée du système immunitaire. Le niveau d'activation est corrélé à celui de la charge virale, laquelle est en partie responsable de cette activation, même si d'autres mécanismes existent en parallèle [143].

S'il existe des arguments cliniques, virologiques et de santé publique en faveur d'un traitement précoce dès la primo-infection, son intérêt à long terme est controversé et sa durée optimale inconnue, sachant que les traitements séquentiels ou l'interruption thérapeutique n'apportent pas de bénéfice persistant [144]. En plus, Il s'agit d'un moment où l'individu est en situation de vulnérabilité, ce qui peut induire des difficultés de compréhension et d'adhésion au traitement. Donc le traitement n'est pas systématique en cas de diagnostic d'une primo-infection à VIH.

Il est recommandé de traiter des patients ayant des symptômes sévères (en particulier neurologiques), une infection opportuniste, en cas de grossesse ou si les $CD4^+ < 500 \text{ mm}^3$. Le traitement est également discuté si les $CD4^+ > 500 \text{ mm}^3$, associés à un niveau élevé de charge virale ou d'ADN VIH cellulaire [174-176].

Il faut privilégier une trithérapie comportant deux INTI et un IP/r, pour des raisons de puissance, de rapidité d'efficacité dans une phase de réplication virale active, de forte barrière génétique et d'épidémiologie virologique [173- 176]. Un traitement débuté au cours de la primo-infection doit être poursuivi au long cours.

1.4.2- Co-infection VIH-Tuberculose

L'infection à VIH constitue un important facteur de risque de tuberculose. Un demi-million de cas de tuberculose sont chaque année attribuables à l'infection à VIH et 13% des décès au cours de l'infection à VIH sont directement imputés à la tuberculose [145-147]. Par ailleurs, l'infection à VIH a un effet indirect sur l'incidence de la tuberculose en augmentant le taux de transmission de *Mycobacterium tuberculosis*. Bien que le risque de développer une tuberculose soit réduit de 70 à 90% chez les patients VIH positifs recevant un traitement antirétroviral, la tuberculose continue d'être un réel problème pour les praticiens [148]. La tuberculose est de fréquence accrue quel que soit le niveau du déficit immunitaire mais son expression clinique est influencée par le statut immunitaire. Lorsqu'il existe une déplétion sévère en lymphocytes CD4, les manifestations cliniques de la tuberculose sont protéiformes

et peu caractéristiques. Le risque de réactivation d'une infection latente est estimé de 2 à 10% par an chez les personnes infectées par le VIH en comparaison à un risque de 10% pour une personne immunocompétente au cours de sa vie [149]. Outre ce mécanisme de réactivation, le risque d'acquisition d'une nouvelle infection est important.

❖ **Diagnostic**

a) Tuberculose pulmonaire

- Mise en évidence du bacille de Koch dans les crachats, le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou de tubage gastrique.

b) Tuberculoses extrapulmonaires

- Prélèvements multiples, biopsies, hémocultures, LCR, urines qui doivent être mis en culture.
- Examen direct, culture sur milieu de Löwenstein Jensen : isolement et identification du germe après 4 à 6 semaines.
- Intérêt de l'IDR à la tuberculine (10 UI) : apport relatif dans le diagnostic car négative chez 30 à 75% des patients tuberculeux infectés par le VIH.
- Tests immunologiques (Elispot-Test, Quantiféron) :
- Détectent l'interféron gamma synthétisé par les lymphocytes spécifiques de *M. tuberculosis* ; permettent ainsi la mise en évidence d'une réponse immunitaire contre *M. tuberculosis* ;
- intérêt pour le diagnostic des tuberculoses latentes ; mais apport
- limité chez les patients sévèrement immunodéprimés (CD4 <200/mm³)
Traitement curatif [173-176,149]

Le traitement de la co-infection tuberculose VIH repose sur l'association d'un traitement antirétroviral et du même traitement anti mycobactérien que chez les sujets non infectés. Il est recommandé de débiter un TAR chez toutes les personnes infectées par le VIH et présentant une tuberculose active, quel que soit le nombre de CD4+. Commencer par le traitement de la tuberculose, puis commencer le TAR dès que possible après avoir commencé le traitement de la tuberculose. Chez les patients débutant un TAR alors qu'ils reçoivent un traitement antituberculeux, l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) à privilégier est l'efavirenz (EFV).

Traitement antituberculeux :

Bacilles tuberculeux sensibles :

-En cas de tuberculose-maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide (3 à 5 mg/kg/j), la rifampicine (10 mg/kg/j) (ou rifabutine en cas de coprescription d'IP), le pyrazinamide (25 mg/kg/j) et l'éthambutol (15 mg/kg/j).

Après le résultat de l'antibiogramme et en l'absence de résistance, le traitement sera poursuivi au-delà du 2^e mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de prescription d'un IP) et isoniazide. Il est important d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène sous isoniazide, surtout en cas de dénutrition. Le traitement dure 6 mois mais en présence de caverne et chez les patients encore bacillifères à 2 mois de traitement, la durée sera au minimum 9 mois. Une durée de traitement d'au moins 12 mois est recommandée dans les formes disséminées, ostéoarticulaires ou neuro-méningées.

Bacilles tuberculeux résistants :

Le traitement dépend du résultat de test de résistance :

- La monorésistance à l'INH est la plus fréquente et justifie l'adjonction d'éthambutol en première intention ;
- La monorésistance à la rifampicine nécessite d'associer isoniazide, éthambutol et pyrazinamide pour une durée de 18 mois, quelle que soit la forme clinique.
- Dans le cas des tuberculoses multirésistantes («MDR» ou des tuberculoses extensivement résistante («XDR» : Le choix des traitements (aminosides, nouvelles fluoroquinolones, éthionamide, linézolide...) doit être décidé en milieu spécialisé.

Remarque :

- La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, réduit la
- biodisponibilité de tous les inhibiteurs de protéase et de tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse disponibles. La rifabutine est moins inductrice enzymatique du cytochrome p450 que la rifampicine, alors que son efficacité dans la multithérapie antituberculeuse est comparable à celle de la rifampicine.
- Une réaction paradoxale au traitement antirétroviral, l'*immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS), peut survenir entre deux semaines à deux mois chez un patient ayant débuté au préalable un traitement antituberculeux. Les formes sévères nécessitent une courte corticothérapie (20 à 60 mg/j avec décroissance selon l'évolution clinique).

Prophylaxie primaire

Les schémas classiques de chimioprophylaxie par l'isoniazide ont été validés par des essais contrôlés chez des patients infectés par le VIH en Haïti, Ouganda, Zambie, Kenya et aux États-Unis. La réduction du risque de développer une tuberculose-maladie (de l'ordre de 40% à court et moyen terme) est observée sur l'ensemble des patients recrutés dans toutes les études sauf celle conduite au Kenya [149-150]. D'autres essais de prophylaxie courte (2 à 3 mois) par deux ou trois antituberculeux (isoniazide + rifampicine ; rifampicine + pyrazinamide; isoniazide + rifampicine + pyrazinamide) montrent une efficacité similaire à celle de la monochimioprophylaxie durant six à 12 mois par isoniazide, mais une toxicité surtout hépatique plus élevée [151-152].

Prévention de l'exposition

Les mesures de prévention de la transmission aérienne ont fait la preuve de leur efficacité lorsqu'elles s'intègrent dans une politique globale de diagnostic, de traitement précoce et de mesures assurant un suivi contrôlé du traitement antituberculeux. La vaccination par le BCG est contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH à cause du risque important de bécégite [149- 150].

1.4.3- Co-infection par des hépatites virales

Chez les patients infectés par le VIH, les infections par le virus de

l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite B/Delta (VHB/VHD) sont parmi les premières comorbidités et les premières causes de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie grâce aux traitements antirétroviraux [32].

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville- hôpital, associations de patients...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections en conservant la qualité de vie des personnes. L'évaluation de la maladie hépatique et sa surveillance par les hépatologues doivent être le plus précoces possible.

1.4.3.1- Co-infections VIH-VHB

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au VHB (par voie sanguine, sexuelle, ou de la mère à l'enfant), la prévalence de la co-infection par le VHB dans la population des personnes infectées par le VIH est élevée [173-176]. L'hépatite chronique B progresse plus rapidement vers la cirrhose et ses complications chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB comparativement aux patients mono-infectés par le VHB. Au cours de la co- infection VIH-VHB :

- la vitesse de progression vers la cirrhose semble accélérée (par rapport à des sujets mono-infectés VHB) malgré une moindre activité histologique ;
- l'Ag HBe est plus fréquent et l'ADN viral B plus élevé ; traduisant une répllication virale intense ;
- la disparition spontanée de l'Ag HBe et la séroconversion anticorps
- anti-HBe apparaissent moins fréquentes ;
- l'immunodépression induite par le VIH favorise la répllication du VHB
- dont l'intensité n'est pas corrélée au taux de lymphocytes CD4 circulants, mais dépend essentiellement de l'ancienneté de l'infection par le VHB.

Diagnostic [149]

La recherche des marqueurs de l'infection par le VHB (antigène HBs, anticorps anti-HBc) doit être systématique, de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs). Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps antidelta sera effectuée. Une sérologie delta positive doit conduire à la recherche d'une répllication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD). Chez les patients porteurs de l'Ag HBs, une évaluation de la sévérité de l'hépatite B et du profil virologique doit être réalisée et comprendra :

- Un examen clinique à la recherche de signes et de symptômes d'une hépatopathie chronique, un dosage répété des transaminases, surtout chez les patients Ag HBe négatifs, car les fluctuations sont fréquentes.
- La détermination du profil HBe permet de différencier, d'une part, les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ac anti-HBe+ et ADN-VHB+) et, d'autre part, d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité.

Il est nécessaire de réaliser aussi une mesure de la charge virale VHB (ADN du VHB) et des transaminases. Il est également important de faire une évaluation de l'atteinte hépatique pour déterminer le stade de la maladie, le risque de progression vers la cirrhose et ses complications, et aider à la décision thérapeutique.

Traitement [173-177, 149,153]

Il est recommandé de débiter un TAR chez toutes les personnes présentant une co-infection VIH/hépatite B qui nécessitent un traitement pour leur hépatite B, quels que soient le nombre de CD4 et le stade clinique de. L'objectif du traitement contre le VHB est d'obtenir une séroconversion HBs, mais celle-ci n'est obtenue que chez moins de 10% des patients infectés par le VHB et encore plus rarement chez les

patients co-infectés Plusieurs médicaments antiviraux ont une activité anti-VHB. Trois d'entre eux (le 3TC, le FTC et le TDF) ont également une activité contre le VIH et sont recommandés dans les traitements de première intention ; ils doivent être utilisés en cas de co-infection VIH/VHB. Le 3TC et le FTC ont la même activité anti-VIH et anti-VHB et sont interchangeables ; ils ne doivent pas être utilisés en même temps.

Vaccinations

Toute personne sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée contre le VHB. Cette vaccination est moins efficace chez les patients infectés par le VIH si les CD4 < 500/mm³. Après vaccination, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé.

1.4.3.2- Co-infections VIH-VHC

La transmission du VHC est majoritairement parentérale (transfusion et usage de drogue par voie intraveineuse) alors que les taux de transmission verticale et materno-foetale du VHC sont bas (environ 3%), même si les taux de transmission augmentent lorsque la mère est co-infectée par le VIH [154].

La prévalence de la co-infection par le VHC varie donc en fonction des populations à risque et des modes de transmission du VIH, allant de 10 à 14% chez les sujets qui ont des conduites à risque sexuelles à 80, voire 90% chez les usagers de drogue IV [155]. Quand on compile les chiffres de prévalence des infections par le VHC chez les patients infectés par le VIH, on obtient une prévalence d'environ 30%. De nombreuses études ont montré que l'infection par le VIH aggravait l'histoire naturelle de l'infection par le VHC. En effet, il est évident que les patients co-infectés par le VIH, s'ils sont infectés par le VHC, ont plus de mal à éliminer l'infection en cas d'infection chronique, et ce, d'autant qu'ils ont un taux de CD4 bas. Chez ces patients, la charge virale est plus importante et la progression de l'atteinte hépatique est également plus sévère que chez les patients qui ne sont pas co-infectés par le VIH [156].

Diagnostic [149]

- La présentation clinique est la même chez les patients co-infectés et chez les patients mono-infectés VHC. La cryoglobulinémie est plus fréquente, rarement symptomatique.
- test sérologique : recherche d'antigène de capside de VHC (AgC) et (anticorps anti-VHC).
- Mesure de transaminases.

Si test sérologique positif ou il y a un taux élevé des transaminases: il faut faire mesure de la charge virale plasmatique. Il faut réaliser aussi une ponction-

biopsie hépatique et génotypage du VHC.

Traitement [149,157-158]

Les patients qui peuvent bénéficier du traitement sont principalement des patients infectés par les génotypes 2 et 3 avec une charge virale faible (< 400 000 UI/ml) ; les patients avec une fibrose sévère ; les patients avec une infection par le VIH ne nécessitant pas une thérapeutique antirétrovirale, les infections aiguës par le VHC ou les infections par le VHC avec atteinte extrahépatique (cryoglobulinémie, vascularité et néphropathie).

Les objectifs du traitement sont essentiellement l'éradication de l'infection par le VHC, la prévention de la progression de la fibrose et, chez les patients atteints de cirrhose, la prévention des complications de la cirrhose y compris du carcinome hépatocellulaire.

Le traitement de référence est une association d'interféron pégylé et ribavirine. Ce traitement entraîne une réponse virologique soutenue, définie par un ARN du VHC négatif six mois après l'arrêt du traitement, allant de 14 à 36% chez les patients infectés par un génotype 1 et 2 et de 43 à 73% chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3[160]. Les doses recommandées d'interféron sont variables en fonction du type d'interféron pégylé alfa 2a (180 mg/semaine) ou 2b (1,5 mg/kg), les doses de ribavirine vont de 800 mg à 1000 mg/jour, dose adaptée en fonction du poids.

1.4.4- Prévention de la transmission mère-enfant (PTME)

Avoir des enfants fait partie des aspirations légitimes de nombreux hommes et femmes infectés par le VIH. Dans l'enquête VESPA (ANRS EN12 VESPA), 33% des femmes et 20% des hommes hétérosexuels exprimaient un désir d'enfant [159].

Une prévention efficace de la transmission mère-enfant implique de soutenir simultanément plusieurs stratégies dont l'action synergique a pour effet de réduire les risques qu'a un enfant d'être infecté en conséquence de l'exposition au virus de sa mère. En réduisant la prévalence générale du VIH chez les femmes et les hommes en âge de se reproduire, ainsi que les grossesses non désirées chez les femmes séropositives au VIH, en fournissant des médicaments antirétroviraux pour réduire les risques d'infection au cours de la grossesse et de l'accouchement, ainsi que des services appropriés de traitement, de soins et d'appui aux mères vivant avec le VIH (notamment du lait et des aliments pour les nourrissons), certains programmes peuvent contribuer à réduire les risques de transmission du virus aux enfants. Dans des conditions idéales, la fourniture d'une prophylaxie antirétrovirale et d'une alimentation de substitution permet de ramener la transmission de son niveau estimé de 30% à 35% sans aucune intervention, à une fourchette allant environ de 1% à 2%.

Sur la seule base de l'examen de la fourniture de médicaments prophylactiques antirétroviraux aux femmes enceintes séropositives au VIH, l'ONUSIDA estime qu'un total cumulé de 200 000 nouvelles infections a été évité au cours des 12 dernières années [3].

Traitement pour PTME :

Indication [173]

- Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH dont le nombre de CD4 est ≤ 350 cellules/mm³, quel que soit les symptômes cliniques.
- Toutes les femmes enceintes infectées par le VIH dont le stade clinique de l'OMS est de 3 ou de 4, quel que soit le nombre de CD4.
- Pour les femmes enceintes infectées par le VIH dont le stade clinique de l'OMS est de 1 ou de 2, il est nécessaire de faire une numération des CD4 pour identifier celles qui nécessitent un traitement antirétroviral et celles qui nécessitent une prophylaxie antirétrovirale.

Traitement [173-176,161,178] :

- Chez une femme recevant un traitement avant d'être enceinte, le poursuivre s'il est efficace et bien tolère, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué (cas de l'efavirenz) ; tout en privilégiant, dans la mesure du possible les antirétroviraux recommandés en première intention chez la femme enceinte.
- Chez les femmes qui n'ont jamais reçu de TAR et qui remplissent

les critères pour recevoir ce traitement, débiter l'un des traitements

suivants :

AZT + 3TC + NVP

TDF + 3TC ou FTC+ EFV

TDF + 3TC ou FTC + NVP

AZT + 3TC + EFV mais ne pas débiter l'EFV durant le premier trimestre de grossesse.

Pour les femmes enceinte non éligible pour le traitement : la prophylaxie ARV est une trithérapie associant deux INTI et un IP, en privilégiant zidovudine + lamivudine, et parmi les IP ceux pour lesquels le recul est le plus long. Il est recommandé de débiter le traitement pour la PTME au plus tard à 26 semaines d'aménorrhée, d'autant plus précocement, entre 14 et 26 SA, qu'il y a une charge virale élevée ou un facteur de risque d'accouchement prématuré. La césarienne programmée reste conseillée si la charge virale de la mère est supérieure à 400 copies par millilitre à la fin du huitième mois.

Nouveau-né d'une mère infectée par le VIH: on utilise l'association zidovudine + lamivudine pendant 4 à 6 semaines en combinaison avec soit lelopinavir/r pendant 4 semaines, soit la névirapine pendant 15 jours, soit lanévirapine monodose à la naissance pendant 6 semaines. L'allaitement maternel est strictement contre-indiqué.

1.4.5- Accidents d'exposition au risque viral

La prophylaxie postexposition par les antirétroviraux est utilisée depuis plusieurs années pour prévenir la transmission du VIH chez les soignants victimes d'accidents d'exposition au sang ou accidents d'exposition au sang (AES).

Dans le cas où la prescription d'antirétroviraux est nécessaire, elle doit être précoce (au mieux dans les quatre premières heures et jusqu'à 48 heures) pour avoir le maximum d'efficacité préventive sur la transmission virale. Le statut sérologique de la personne source doit être recherché (avec son accord) à l'aide de tests sérologiques rapides. Le traitement comporte deux INTI et un IP/r pour une durée de 28 jours [174-177]. Toutefois, il doit être adapté à la sensibilité du virus du patient source en cas de résistance virale.

1.5- Simplification du traitement antiretroviral chez les patients avec contrôle virologique

Il peut être proposé de modifier le traitement lorsque l'infection est contrôlée (charge virale inférieure à 50 copies/ml) depuis au moins six mois, pour améliorer sa tolérance ou simplifier sa prise. Il est toutefois fortement recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice-risque du changement de traitement. Ce rapport bénéfice-risque du changement de traitement n'est pas le même selon que le motif de changement de traitement est la survenue de complications ou d'intolérance ou l'optimisation d'un traitement bien toléré.

Elle peut être envisagée dans les cas suivants [174-177]:

- Toxicité documentée,
- Manifestations des effets indésirables,
- Grossesse planifiée,
- Prévention de la toxicité à long terme (modification préemptive),
- Vieillesse et/ou comorbidités avec un possible impact délétère du traitement en cours, par exemple sur le risque cardio-vasculaire ou sur les paramètres métaboliques,
- Gestion d'une potentielle interaction médicamenteuse,
- Gestion de la co-infection avec la tuberculose, le VHB ou le VHC.

Principes [174-177]

La simplification du traitement antirétroviral est envisageable à condition de maintenir son efficacité et d'améliorer sa tolérance. Différentes stratégies ont été évaluées chez les patients ayant une charge virale contrôlée sous traitement antirétroviral. Elles ont pour buts de simplifier le traitement (nombre de prises et nombre de comprimés) et/ou de limiter la toxicité :

- Modification intra-classe en cas d'effet indésirable spécifique à une molécule.
- Modification d'un INTI en deux prises par jour vers un régime en une prise par jour pour simplification, prévention de la toxicité à long terme.
- Remplacement d'un IP/r par un INNTI pour simplification, prévention ou correction d'anomalies métaboliques, amélioration de l'adhésion. La NVP a l'avantage d'avoir un bon profil métabolique. L'EFV a l'avantage de la coformulation de 3 molécules (Atripla®).
- Remplacement de l'IP/r par un INNTI ou par le raltégravir uniquement possible s'il n'y a pas d'antécédent d'échec virologique et la combinaison d'INTI associée est pleinement efficace.
- Remplacement de l'IP/r ou de l'enfuvirtide par raltégravir pour simplification, prévention ou correction d'anomalies métaboliques, amélioration de l'adhésion.

- Simplification d'une multithérapie complexe chez des patients prétraités avec remplacement des molécules d'administration difficile (enfuvirtide) et/ou ayant une activité résiduelle négligeable (INTI en cas de résistance croisée à la classe) et/ou mauvaise tolérance et rajout de nouvel(nouveaux) antirétroviral(ux) bien toléré(s), simple(s) et actif(s).

Les traitements intermittents et les interruptions thérapeutiques programmées sont déconseillés, en raison d'une morbidité et d'une mortalité élevées liées au risque de survenue d'infections opportunistes, d'accidents cardiovasculaires ou d'échecs virologiques ultérieurs [162-163].

1.6- Prise en charge des situations d'échec thérapeutique

Définition d'échec thérapeutique [64-67,114]:

Tableau 9 : Définition d'échec thérapeutique

Echec clinique	<ul style="list-style-type: none">• Survenue d'une nouvelle infection opportuniste ou d'une tumeur,• significative de la progression de la maladie. Doit être différenciée• du syndrome de reconstitution immunitaire.• Rechute d'une infection opportuniste antérieure.• NB : une rechute de tuberculose peut ne pas signifier une• progression de la maladie VIH mais être une nouvelle ré-infection.• Son évaluation clinique est nécessaire.• Survenue ou rechute d'un événement classant stade III ou IV OMS• : notamment : cachexie, amaigrissement, absence de reprise de• poids, diarrhée chronique d'étiologie inconnue, fièvre prolongée• d'étiologie inconnue, infections bactériennes récidivantes, candidose• muqueuse persistante/récidivante.
Echec immunologique	<p>Nombre de CD4 chutant au niveau prétraitement • (ou en dessous de ce niveau) ; ou</p> <ul style="list-style-type: none">• Chute du nombre de CD4 à moins de 50% de la valeur du pic• obtenu sous traitement (lorsque cette valeur est connue) ; ou• Nombre de CD4 demeurant inférieur à 100 cellules/mm³ e
Echec Virologique	<p>ARN VIH plasmatique > 50 copies/ml confirmé, 6 mois après le démarrage du traitement (instauration modification) chez des patients toujours sous traitement. Il faut le distinguer d'un « blip », virémie transitoire qui peut être expliquée par la variabilité de la technique de mesure ou par l'existence d'une réplication virale ponctuelle</p>

1.6.1- Analyse de l'échec thérapeutique [173-177]

- L'historique complet des antirétroviraux pris par le patient depuis le premier traitement, en repérant les intolérances graves ;
- Le niveau de CD4 actuel, depuis l'initiation du dernier traitement et au nadir, ainsi que le statut clinique sur le plan de l'infection VIH et des comorbidités ;
- Il faut évaluer l'observance en recherchant les facteurs associés à une mauvaise adhésion au traitement : effets indésirables, syndrome dépressif, addiction ou troubles des fonctions cognitives. Il convient de vérifier le respect des posologies et des horaires de prise et rechercher des interactions médicamenteuses. La mesure des concentrations plasmatiques résiduelles d'IP ou d'INNTI est nécessaire si l'on évoque un problème d'observance ou d'interaction médicamenteuse ;
- Réaliser un test génotypique de résistance sous traitement (généralement fiable pour un niveau de charge virale plasmatique > 500-1000 copies/ml) et rechercher les anciens génotypes de résistance pour connaître les mutations archivées. Si l'ARN VIH plasmatique est > 50 et < 5000copies/ml
- révérifier l'adhésion ;
- Contrôler la charge virale un à deux mois plus tard ;
- Améliorer la pharmacocinétique de l'IP potentialisé par le ritonavir (si applicable).

Si l'ARN VIH plasmatique est confirmé > 5000 copies/ml, modifier le traitement dès que possible.

1.6.2- Principes de changement de traitement [173-177,164]

La modification dépendra du résultat du test génotypique de résistance :

- Pas de mutations de résistance : La non-réponse à un premier traitement antirétroviral est fréquemment due à une mauvaise observance avec le plus souvent une absence de mutation de résistance impliquant les molécules prescrites. Il n'est pas nécessaire de modifier le traitement, sauf en cas de mutations apparues précocement (avec les INNTI), d'interactions

médicamenteuses, ou d'effets indésirables l'origine de la mauvaise observance. Il convient alors de proposer au patient une intervention éducative individuelle ou collective.

- Présence de mutations : remplacer par une association active ; discussion multidisciplinaire avec avis d'experts conseillée : un inhibiteur de la protéase boosté (IP/r) et deux analogues nucléosidiques sont recommandés pour les TAR de deuxième ligne. Si d4T ou AZT a été utilisé dans le traitement de première ligne, utilisez TDF + (3TC ou FTC) comme option d'INRT. Et Si le TDF a été utilisé, l'AZT +3TC est recommandé. ATV/r et LPV/r sont les IP/r préférés pour TAR de deuxième intention.

Toute nouvelle combinaison doit comprendre au moins un IP/r complètement actif (tel que darunavir/r) plus 1 molécule appartenant à une nouvelle classe non utilisée au préalable, tel que inhibiteur de fusion, inhibiteur de l'intégrase ou antagoniste de CCR5 (si le test de tropisme montre une population virale exclusivement R5), ou 1 INNTI (tel que étravirine), en fonction du test génotypique de résistance. L'étravirine est potentiellement active sur certains profils de résistance aux INNTI.

- Différer la modification du traitement : si moins de 2 molécules actives sont disponibles au vu du résultat du test de résistance génotypique, sauf chez les patients très immunodéprimés ($CD4 < 100/mm^3$), ou chez des patients avec risque élevé d'aggravation clinique pour lesquels l'objectif est de préserver les fonctions immunitaires avec un contrôle partiel de la réplication de l'ARN VIH (réduction de l'ARN VIH > 1 log) en recyclant des molécules déjà utilisées. Si les options thérapeutiques sont limitées, proposer l'utilisation de molécules en cours d'investigation et avec un nouveau mode d'action, favoriser l'inclusion dans des essais cliniques (mais éviter la monothérapie fonctionnelle).

- Toujours vérifier les interactions médicamenteuses : réaliser si nécessaire une surveillance des dosages pharmacologiques lorsque cela est disponible.

L'interruption du traitement n'est pas recommandée. Si plusieurs options sont disponibles, le choix dépendra de plusieurs critères dont : la simplicité de la combinaison, le risque de toxicité, les interactions médicamenteuses, les combinaisons thérapeutiques de sauvetage ultérieur.

2- Suivi du patient sous traitement antirétroviral

Depuis l'introduction des trithérapies actives en 1996, L'infection par le VIH est devenue une pathologie essentiellement ambulatoire, chronique, nécessitant un traitement permanent, très probablement à vie. On voit donc d'emblée la double finalité du suivi biologique : juger de l'indication et de l'efficacité du traitement d'une part, s'assurer de sa bonne tolérance à court, moyen et long termes d'autre part. Ce suivi fait l'objet de recommandations précises.

2.1- Suivi clinique [173-176,165-166]

A chaque consultation, il est recommandé de faire des examens cliniques afin de détecter la survenue d'éventuels signes d'intolérance des antirétroviraux :

troubles digestifs, troubles cutanés, neuropathies périphériques, syndrome d'hypersensibilité, troubles cardio vasculaires ainsi que des symptômes évocateurs d'infection opportunistes. Les femmes doivent bénéficier d'un suivi gynécologique

2.2 Suivi biologique [173-176,165-166]

Le bilan biologique évalue la tolérance des médicaments et peut mettre en évidence une toxicité liée aux antirétroviraux ou autres médicaments. Les examens à réaliser sont variables en fonction des molécules utilisées (Tableau 10). Cependant la NFS, plaquettes, la créatinine, le bilan hépatique et le bilan lipidique sont systématiques.

Tableau 10 : Paramètres biologiques de surveillance en fonction des molécules utilisées

Molécules	Paramètres biologiques de surveillance
INNTI	Transaminases tous les 15 jours, les 18 premières semaines de traitement
INTI	Risque d'acidose lactique (rare, surtout chez femmes, grossesse, longue durée d'exposition INTI, surcharge pondérale) : donc surveillance des bicarbonates. Calcul du trou anionique et lactacidémie si diminués.
AZT=Rétrovir®	NFS (anémie, neutropénie)
ddI = Videx®	Lipase (risque de pancréatite)
Ténofovir= Viréad®	Créatinine tous les mois, pendant un an, puis tous les trois mois ; Phosphorémie (toxicité rénale et hypophosphorémie)
IP	Glycémie (risque de diabète induit)
Atazanavir= Reyataz®	Bilirubine, car hyperbilirubinurie quasi-constante
Tous sauf T20, surtout : IP et éfavirenz	Cholestérolémie, triglycéridémie (risque d'hyperlipémie)

2.3- Suivi immuno-virologique [173-176,165-166]

L'efficacité du traitement est appréciée par la mesure de la charge CD4 et la charge virale plasmatique.

Mesure de charge virale plasmatique

Les antirétroviraux dont on dispose n'ont qu'une activité virostatique.

L'objectif est d'obtenir une charge virale en-dessous du seuil de détection de la technique utilisée (charge virale «indétectable»), gage du succès virologique et, en pratique, synonyme d'absence de réplication virale.

La charge virale plasmatique, déterminée par la quantification des nombres de copies d'ARN VIH dans le plasma, le plus souvent maintenant grâce à une technique de PCR en temps réel, renseigne sur la dynamique de multiplication du virus dans le système lymphoïde. Elle est souvent exprimée en log₁₀ du nombre de copies, pour simplifier la rédaction des grands nombres et pour atténuer les effets «visuels» de variations non significatives. En effet, Une différence de plus de 0,5 log₁₀ de la charge virale entre deux résultats peut être considérée comme significative et matérialise une évolution significative de la réplication virale chez le patient.

L'efficacité du traitement sera jugée, par comparaison avec la charge virale préthérapeutique, aux 1^{er}, 3^{ème} et 6^{ème} mois, puis trois ou quatre fois par an. Au 1^{er} mois de traitement, la charge virale doit avoir baissé d'au moins 2 log₁₀, au 3^e mois, elle doit être inférieure à 400 copies/ml et au 6^{ème} mois elle doit être indétectable.

Mesure de lymphocytes T CD4 [173-176,164-166]

Le nombre des lymphocytes CD4, quantifié le plus souvent par des cytomètres en flux, reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. Le critère d'efficacité de traitement antirétroviral est virologique mais l'objectif est avant tout immunologique, puisque c'est le niveau des lymphocytes T CD4 circulants qui gouverne la survenue des complications. On considère de plus en plus qu'un traitement relativement « précoce » est bénéfique. Quel que soit le moment de son initiation, on considère que l'objectif de restauration immunitaire est d'arriver à un compte de lymphocytes T CD4 d'au moins 500/mm³.

La réponse immunologique sous un traitement antirétroviral efficace est jugée sur le gain des lymphocytes CD4, de l'ordre de 150 à 200/mm³ la première année, puis plus progressive. La remontée est habituellement plus lente et incomplète chez les patients âgés et/ou les patients dont l'immunodépression a été profonde et prolongée.

2.4- Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux

[173-176,165-166]

Il est important d'éviter toute exposition du virus à de concentration infra-thérapeutique, qui représente un facteur favorisant majeur d'émergence de virus résistants.

Les dosages plasmatiques des antirétroviraux ne sont pas recommandés en routine. Cependant, il peut être intéressant de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans certaines situations.

✓ *En cas d'échec virologique :*

Il a été montré que des concentrations plasmatiques insuffisantes en inhibiteurs de protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques pouvaient être responsables d'échec virologique. La réalisation d'un dosage plasmatique est donc recommandée en cas d'échec virologique précoce, de réduction insuffisante de la charge virale ou précocement lors de la remontée de la charge virale après obtention d'une charge virale indétectable

✓ *En cas d'interaction médicamenteuse possible :*

La mesure des concentrations plasmatiques des inhibiteurs non nucléosidiques et des inhibiteurs de protéase est recommandée dans les 2 à 3 semaines suivant l'initiation d'un traitement antirétroviral comportant une association d'inhibiteurs non nucléosidiques et d'inhibiteurs de protéase ou plusieurs inhibiteurs de protéase ou en cas de traitement associé pouvant présenter des interactions, en particulier dans le cadre du traitement d'une infection opportuniste.

✓ *Dans certaines populations :*

Certaines situations physiologiques peuvent entraîner des modifications des concentrations plasmatiques : l'insuffisance rénale ou hépatique, la co-infection par les virus des hépatites B ou C, l'enfant, les patients ayant des poids extrêmes et en cas de malabsorption. Chez la femme enceinte, la pharmacocinétique des inhibiteurs de protéase est modifiée en particulier au dernier trimestre de la grossesse ; un dosage des inhibiteurs de protéase est recommandé au cours du troisième trimestre en cas de modification ou d'instauration de traitement et en cas d'échec virologique.

Le dosage plasmatique des IP et des INNTI est réalisé par chromatographie liquide (HPLC) couplée à un détecteur UV, à la barrette de diodes (BD) ou à la spectrométrie de masse (SM). La détection par SM est plus sensible et plus spécifique

que la BD ou la détection UV. En revanche, la HPLC-SM reste un matériel onéreux et demande une main d'œuvre plus spécialisée. La HPLC-BD est la technique la plus fréquemment utilisée, elle est plus spécifique que la détection UV et du point de vue sensibilité, elle couvre les concentrations attendues pour tous les IP et les INNTI.

L'interprétation des concentrations plasmatiques des antirétroviraux doit prendre en compte l'histoire thérapeutique du patient, l'existence éventuelle de mutations de résistance au traitement et l'adhésion au traitement dans les jours précédant le prélèvement. Une modification des posologies peut être proposée avec un contrôle précoce des concentrations et de la charge virale plasmatique après adaptation.

2.5- Étude de la résistance aux antirétroviraux [58,165-166,173- 176]

La résistance est liée à la sélection de quasi espèces comportant des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse, de la protéase de la gp41 ou de l'intégrase, lorsque la réplication virale persiste en présence de l'ARV.

La sélection des mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques, de la puissance du traitement antiviral et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents ARV.

La réalisation d'étude de résistance du VIH représente une aide précieuse pour le clinicien surtout en cas d'échappement thérapeutique pour guider le choix d'un traitement de 2ème ligne. Il existe actuellement deux techniques permettant d'étudier la résistance du VIH : les tests phénotypiques qui consistent à mettre en contact un recombinant viral avec des concentrations croissantes d'ARV et des tests génotypiques qui après séquençage permettent la comparaison du virus muté avec le virus sauvage.

Les tests génotypiques

Après extraction de l'ARN viral, réalisé par un automate, celui-ci est rétro-transcrit en ADN, puis les régions du génome correspondant à la transcriptase inverse, à la protéase et à la gp41 sont amplifiées et séquencées.

Les séquences nucléotidiques sont traduites en acides aminés à l'aide de logiciels et chaque position connue comme associée à une mutation de

résistance par rapport à une séquence de référence est analysée. Il existe actuellement deux kits commercialisés qui Siemens (*Trugne HIV-1 genotyping kit*) et Applied System (PerkinElmer® ABI ViroSeq *genotyping system*). Certains laboratoires utilisent une technique dit «inhouse ou maison ».

Les avantages de la technique de génotypage ; c'est une technique abordable

Dans des laboratoires qui pratiquent déjà des techniques de biologie moléculaire, mais c'est une technique coûteuse surtout lorsque l'on utilise des kits commercialisés.

Le test phénotypique

Le test phénotypique détermine une résistance aux ARV d'une autre manière que le test génotypique car ce test ne recherche pas des mutations spécifiques mais permet de déterminer la concentration inhibitrice 50% (CI50) ou la CI90 du virus du patient vis-à-vis d'une molécule donnée. Les ARN viraux sont purifiés, avant d'être rétro-transcrits en ADN. Les séquences du gène de la RT et de la protéase sont amplifiées par PCR puis introduites par recombinaison dans un provirus délété de ces gènes (recombinant virus assay (RVA)). Les résultats sont exprimés en changement de CI50 ou CI90 de la souche du patient par rapport à une valeur seuil en dessous de laquelle l'isolat est considéré comme sensible.

2.6- Surveillance de l'observance thérapeutique [67,165-166,173-176]

L'observance se définit comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales. L'adhésion correspond à l'ensemble des conditions (motivation, acceptation, information) qui permettent l'observance et reposent sur la participation du patient. Elle est jugée par l'adéquation des perceptions du patient aux perceptions du médecin et du traitement.

Il est désormais admis que l'observance du TAR est un élément essentiel du succès du traitement, tant au niveau du programme que du patient. Dans les pays développés, des études portant sur l'observance ont montré une corrélation entre le degré d'observance et l'amélioration des résultats virologiques, immunologiques et cliniques. Toujours selon ces études, il faut un niveau d'observance supérieur à 95% pour recevoir tous les bénéfices du TAR [109].

Il est souhaitable d'obtenir ce niveau d'observance sur une période prolongée.

Toute stratégie visant à améliorer l'observance doit être basée sur la sensibilisation des patients avant le début du TAR, l'évaluation de leur niveau de compréhension du traitement et leur niveau de préparation à démarrer celui-ci. Pour obtenir la meilleure adhésion possible au traitement, le pharmacien, à la suite du médecin, doit rappeler au patient ce qu'implique un traitement antirétroviral :

- traitement de longue durée (à vie ?) qu'il ne faut jamais interrompre sans avis médical. Même si le patient ne perçoit pas les signes de la maladie, le virus persiste dans son organisme et reste apte à se multiplier de nouveau ;

- traitement qu'il faut prendre chaque jour à heures fixes afin d'éviter les fluctuations sanguines susceptibles de mener à la sélection de mutants résistants. En dehors d'impératifs pharmacologiques, le moment de prise du traitement est généralement au choix du patient mais lorsque le rythme de prise est établi, il convient de s'y tenir ;
- un traitement qui génère des effets indésirables. Prévenir le patient et lui expliquer les effets gênants qu'il peut éprouver au cours du traitement, c'est parer au risque d'interruption intempestif de sa part.
- De même, une prise en charge optimale de ces effets indésirables (prévention, traitements associés, etc.) favorisera la bonne observance du patient ;
- l'automédication est à proscrire. Un certain nombre de médicaments, même parmi ceux en vente libre, peuvent induire des interactions médicamenteuses défavorables et exposer à la sélection de mutants résistants (pansements gastriques, modificateurs du pH gastriques, phytothérapie...) ;
- une alimentation adéquate vis-à-vis du traitement. Certaines molécules voient leur absorption ou leur tolérance modifiée par l'ingestion concomitante d'aliments. De plus, un certain nombre d'effets indésirables liés aux traitements ou à la maladie peuvent être limités en adaptant l'alimentation.

Une fois le traitement commencé, le succès de l'observance dépend de : la fourniture continue des médicaments, la réduction du nombre de comprimés à prendre (en partie grâce à l'utilisation d'associations de médicaments en doses fixes), le packaging des comprimés (en co-blister si possible), la fréquence des prises (pas plus de deux prises par jour quelque soit le schéma thérapeutique), l'absence de contraintes d'ordre alimentaire, l'intégration des ARV dans le mode de vie du patient, et la participation de parents, amis ou membres de la communauté pour fournir au patient un soutien en matière d'observance.

3-Traitement des complications associées a l'infection par leVIH/SIDA

Depuis le début de l'épidémie de sida, des progrès remarquables ont été accomplis dans le traitement de l'infection rétrovirale elle-même, mais aussi dans la prophylaxie et le traitement des infections opportunistes associées au sida. La prophylaxie primaire a pour but d'éviter l'apparition d'une infection symptomatique par un agent opportuniste n'ayant pas encore provoqué cette infection. Le traitement d'entretien est envisagé après le traitement d'attaque pour prévenir les récurrences. Bien maîtriser l'utilisation de ces prophylaxies permet de réduire les risques d'interaction et de toxicité médicamenteuses, de diminuer les coûts de prise en charge et au final, de faciliter l'observance et la qualité de vie des patients.

3.1-Traitement des infections virales

3.1.1- Herpès à HSV [149-150]

Les virus *Herpes simplex* sont les agents étiologiques les plus fréquents des ulcérations buccales et génitales observées chez les patients infectés par le VIH. Ces ulcérations procèdent d'une réactivation d'une infection latente et leur évolution est caractérisée par une plus grande fréquence des récurrences, des lésions chroniques et des formes résistantes à l'aciclovir. Les formes viscérales regroupent principalement les œsophagites (2 à 5% des œsophagites du patient immunodéprimé sont dues à HSV), les pneumopathies (très rares) et les encéphalites. Leur pronostic est grave et dépend de la rapidité de la mise en route du traitement.

Traitement [70,149-150]

• Général :

Herpès récidivant ou chronique : le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes : aciclovir (Zovirax®) (cp 200 mg) : 5 à 7 cp/jour pendant 5 jours, puis 2 à 4 cp/j pendant mois ; ou valaciclovir (Zélitrex®) (cp à 500 mg) : 1 cp x 2/j pendant 5 jours ;

- Herpès cutanéomuqueux extensif ou nécrosant : aciclovir IV : 15 mg/jour en 3 perfusions IV pendant 7 à 14 jours ; relais par voie orale : 4 cp/jour en 4 prises pendant 2 semaines.
- Local :
- éosine aqueuse à 1% ou solution de Milian : assèchent les lésions,
- aciclovir en pommade.

En cas de récurrences fréquentes, un traitement d'entretien par valaciclovir peut être envisagé.

3.1.2- Zona [149-150]

- Dû au virus varicelle-zona (VZV).
- Le plus souvent localisé : thoracique, céphalique notamment ophtalmique.
- Brûlures dans le territoire de l'éruption (au début)
- Eruption :
- unilatérale, faite de macules puis de vésicules arrondies groupées en bouquet puis en bulles polycycliques confluentes ;
- se dessèchent, la croûte tombe en 10 à 15 jours, laissant une cicatrice indélébile;
- lésion parfois ulcéro-nécrotique étendue pouvant entraîner la perte de la vue dans le zona ophtalmique.

Traitement [70,149-150]

- Général :
- Commencer avant la 72^{ème} heure suivant l'éruption.
- Si grave avec atteinte oculaire ou complications neurologiques :
 - aciclovir (Zovirax®) : 30 mg/kg/j en 3 perf. IV pendant 10 jours ;
 - ou valaciclovir (Zélitrex®) (cp à 500 mg) : 2 cp x 3/jour pendant 7 jours.
- Si résistance à l'aciclovir : foscarnet (Foscavir®) : 30-40 mg/kg/8 h perfusion IV.
- Traitement symptomatique de la douleur en phase aiguë :
- Antalgiques:paracétamol-codéine,paracétamol-dextropropoxyfène.
- Local :
- bain quotidien à l'eau tiède avec un savon dermatologique ;
- éosine aqueuse à 1% ou solution de Milian.
- Antibiothérapie si surinfection.
- Algies post-zostériennes : antalgiques usuels ; antidépresseur (amitriptyline, clomipramine, carbamazépine).

3.1.3- Infection à cytomégalovirus [149-150]

- Survient avec moins de 50 CD4/mm³.
- Localisation oculaire : rétinite (80%).
- asymptomatique, de découverte fortuite ;
- troubles visuels allant jusqu'à la cécité ;
- fond d'œil : nécrose hémorragique.
- Localisation digestive :

- œsophagite, gastroduodénite, colite, douleurs rétrosternales ou abdominales, vomissements, diarrhée, fièvre, altération de l'état général ;
- endoscopie : lésions inflammatoires ulcérées ;
- biopsie : inclusions nucléaires.
- Autres localisations : neurologiques, hépatospléniques, pancréatiques, surrénaliennes.

Traitement [70,149-150]

- ganciclovir (Cymévan®) :
 - attaque : 10 mg/kg/jour en 2 perfusions IV de 1 heure pendant 3 semaines ;
 - entretien : 5 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 1 heure ou 3 g/j per os.
 - En raison de la toxicité hématologique et rénale, faire un bilan hebdomadaire comprenant hémogramme et créatininémie.
- foscarnet (Foscavir®) :
 - attaque : 180 mg/kg/jour en 2 perfusions IV de 2 heures
 - entretien : 100 à 120 mg/kg/jour en 1 perfusion IV de 2 heures toutes les 2 semaines.
- cidofovir (Vistide®) :
 - attaque : 5 mg/kg/semaine en 1 perfusion de 1 heure.
 - entretien : 5 mg/kg x 2 fois/semaine.
- valganciclovir (Rovalcyte®) :
 - attaque : 900 mg x 2/j per os pendant 3 semaines
 - entretien : demi-dose.

3.2- Traitements de parasitoses

3.2.1- Toxoplasmose [149,167]

- La plus fréquente des infections opportunistes du SNC (15 à 30% des sujets VIH+ en zone tropicale).
- Survenue tardive ($CD4 < 200/mm^3$) : correspond à la réactivation (du fait du déficit immunitaire) de kystes endogènes latents disséminés dans l'encéphale.

Clinique :

- Tableau d'un processus expansif intracérébral (PEIC) : début le plus souvent insidieux, progressif, avec céphalées, fièvre, somnolence, désorientation temporo-spatiale.
- Tableau complet associant typiquement :
 - un syndrome infectieux, un syndrome d'hypertension intracrânienne (vomissements, céphalées, troubles de la conscience),
 - des signes neurologiques en foyer : hémiparésie, hémiparésie, convulsions, paralysie des nerfs crâniens, ataxie, baisse de l'acuité visuelle ou flou visuel réalisant une triade de Bergman. De tels signes neurologiques en foyer chez un sujet VIH+ contre-indiquent la ponction lombaire (risque d'engagement cérébral)
- La présence d'un syndrome déficitaire d'installation progressive, associé à des céphalées doit faire évoquer une toxoplasmose cérébrale et débiter le traitement spécifique immédiatement.

- Le meilleur argument diagnostique est l'évolution favorable sous Traitement d'épreuve. L'absence d'amélioration clinique après 15 jours de traitement antitoxoplasmique bien conduit reste un bon argument pour reconsidérer le diagnostic en faveur d'une autre étiologie de PEIC.
- Diagnostic différentiel :
- lymphome cérébral,
- tuberculome,
- cryptococcome,
- abcès bactériens intracérébraux.

Traitement [70,149,167]

Traitement d'attaque :

- Traitement de référence : pyriméthamine : 50 mg/j en 1 prise orale + sulfadiazine : 100 mg/kg/j (4 à 6 g/j) en 2 prises orales pendant 6 à 8 semaines.
- En cas d'effets indésirables majeurs aux sulfamides :
 - pyriméthamine : 50 mg/j en 1 prise orale + clindamycine : 40 mg/kg/j (1,6 à 2,4 g/j) en 2 prises orales ou
 - Cotrimoxazole : en perfusion ou IVD : 6 ampoules x 2/jour (ou 4 ampoules toutes les 8 heures) ou par voie orale : 2 cp forme Forte x 3/jour.

Traitements adjuvants :

- Contre l'œdème cérébral (si hypertension intracrânienne clinique) :
- glycérol : 30-60 ml x 3 fois/j par voie orale,

- parfois diurétiques (furosémide 40 à 60 mg/j),
- corticothérapie en bolus.
- Prévention de l'anémie : acide folinique : 5 mg/jour.

En cas de crise comitiale : associer un traitement anticonvulsivant.

Traitement d'entretien :

- pyriméthamine (25 mg en 1 prise orale par jour ou 1 cp à 50 mg un jour sur deux) + sulfadiazine (2 g/j en 2 prises orales) ;
- ou : cotrimoxazole Forte : 960 mg (1 comprimé) par jour.

Prophylaxie primaire :

- Indication : CD4 < 200/mm³ ou < 15%.
- Adulte : cotrimoxazole Forte : 960 mg (1 comprimé) par jour ;
- Enfant : cotrimoxazole simple : 1 comprimé/20 kg ou 1 cuillère-mesure/10 kg.

3.2.2- Pneumocystose [149,167]

- Agent pathogène : *Pneumocystis jiroveci*

Clinique :

- Tableau de toux sèche peu ou pas productive associée à une dyspnée d'aggravation progressive dans un contexte de fièvre à 38- 38,5 °C.
- Auscultation pulmonaire normale, parfois des râles sous-crépitaux.
- parfois tableau d'emblée sévère avec insuffisance respiratoire aiguë et cyanose.

Traitement [70,149,167]

Traitement curatif :

- cotrimoxazole : 100 mg/kg/j : par voie IV : 12 ampoules/jour (4 ampoules toutes les 8 heures) ; ou par voie orale : cotrimoxazole Forte 6 cp/j pendant 3 semaines.
- adjonction de corticothérapie si hypoxémie < 75 mm Hg et d'une oxygénothérapie.
- En cas d'intolérance au cotrimoxazole, l'alternative peut être : soit l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) : IV : 3-4 mg/kg soit
- l'atovaquone : 750 mg x 2 en suspension buvable dans les formes à gravité moyenne, à prendre impérativement avec des aliments.

Prophylaxie secondaire

- cotrimoxazole Forte 1 cp/j ou pentamidine : 300 mg en aérosol/mois.

3.2.3-Leishmaniose viscérale [149,167]

- Parasitose transmise par la piqûre de phlébotomes.
- Fréquente et sévère en cas de co-infection avec le VIH, qui provoque une double immunodéficience augmentant la gravité de la maladie.
- En zone d'endémie, l'infection VIH multiplie par 100 à 1 000 le risque de leishmaniose viscérale ou Kala-Azar, considérée comme facteur majeur de décès chez les sujets co-infectés.

Traitement [70,149,167]

Traitement curatif :

- Première intention : antimoniate de méglumine (Glucantime®) IM ou amphotéricine B (Fungizone®) perfusion IV ;
- Alternative : pentamidine IV.

Prophylaxie secondaire :

- pentamidine IV : 3-4 mg/kg x 1/15 jours ;
- amphotéricine B : 1 cure de 2 à 4 semaines tous les 3 mois.

3.2.4- Parasitoses intestinales

3.2.4.1- Cryptosporidiose

- Agent pathogène : *Cryptosporidium parvum*.

Clinique :

- Forme intestinale : diarrhée liquidienne aqueuse (10 à 20 selles) profuse type cholériforme
- Forme à localisation biliaire: responsable de cholécystite alithiasique (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou de cholangite sclérosante (ictère).

Traitement [70,149,167]

Il n'y a pas de traitement spécifique. Certaines molécules ont donné des résultats mitigés :

- la paromomycine (Humatin®) : 2 g/j en 3 prises x 4 semaines
- le nitazoxanide (Cryptaz®) : 500 mg x 2 fois/j pendant 14 jours.
- la rifaximine (Xifaxan®) : 200 mg x 2 fois/j pendant 2 à 8 semaines

La prise en charge repose sur le traitement symptomatique:

Antidiarrhéiques (lopéramide), antisécrétoires, smectines, la réhydratation, l'apport nutritionnel et sur les multithérapies antirétrovirales.

3.2.4.2- Microsporidiose

- Agents pathogènes : *Enterocytozoon bienewsi* et *Encephalitozoon intestinalis*.

Clinique :

- Diarrhée aqueuse 8 à 20 selles/j, non sanglante parfois glaireuse,
- Associée à des nausées, vomissements, météorisme abdominal et douleurs épigastriques.

Traitement [70,149,167]:

Selon l'agent pathogène :

- *Encephalitozoon intestinalis* : ont été proposés : albendazole : 400mg 2 fois/j pendant 3 semaines ou métronidazole : 1,5 g/j pendant 10 jours.
- *Enterocytozoon bienewsi* (majorité des cas de diarrhée) : la fumagilline (20 mg x 3 fois/j pendant 14 jours) ;

Prophylaxie:

Elle repose sur la restauration de l'immunité, induite par les multithérapies antirétrovirales.

3.2.4.3- Isosporose

- Agents pathogènes : *Isospora belli* et *Isospora hominis*.

Clinique :

- Diarrhée d'intensité variable avec selles aqueuses ou glairosanglantes, associée à des douleurs abdominales et de la fièvre.

Traitement [70,149,167]:

- Cotrimoxazole : 80 mg/kg/jour pendant 10 à 15 jours (2 comprimés forme Forte à 960 mg x 2/jour) puis à 1/2 dose en traitement d'entretien.

En cas d'allergie : ciprofloxacine 500 mg x 2 fois/jour pendant 7 jours puis 500 mg x 3 fois/semaine en entretien.

Pyriméthamine : 100 mg (associé à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours puis 25 mg/j (associé à 5 mg/j d'acide folinique) en entretien.

3.2.4.4- Cyclosporose

- Agent pathogène : *Cyclospora cayetanensis*.

Clinique : cholécystite.

Traitement [70,149,167]:

- cotrimoxazole : 80 mg/kg/jour pendant 10 à 15 jours (2 comprimés forme Forte à 960 mg x 2/jour) puis à 1/2 dose en traitement d'entretien.

En cas d'allergie : ciprofloxacine 500 mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 500 mg x 3 fois/semaine en entretien.

- pyriméthamine : 100 mg (associé à 10 mg/j d'acide folinique) pendant 14 jours puis 25 mg/j (associé à 5 mg/j d'acide folinique) en entretien.

3.3- Mycoses

Les candidoses au cours de l'infection VIH sont quasi exclusivement de localisation digestive ou gynécologique (vulvo-vaginite), contrairement à ce qui est observé chez les patients présentant d'autres déficits immunitaires (localisation pulmonaire ou disséminée). La candidose orale est extrêmement fréquente et précède souvent ou accompagne les infections opportunistes.

Stricto sensu elle n'est pas considérée comme une infection opportuniste contrairement à la candidose œsophagienne.

Parmi les candidoses systémiques, seule la cryptococcose disséminée et/ou neuroméningée occupe une place notable chez les patients atteints de sida.

Les histoplasmoses, coccidiomycoses, pénicillioses sont très rares, mais certaines zones sont endémique (Amérique du Nord et du Sud, Caraïbes, Amérique du Nord, Asie). Les aspergilloses pulmonaires ont vu récemment leur fréquence s'accroître probablement du fait de l'allongement de la survie de patients profondément immunodéprimés et neutropéniques [168].

Traitement et prophylaxie des mycoses (tableau 11) [70,149-150]

Tableau 11. Traitement et prophylaxie des mycoses

Aspergillose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amphotéricine B IV (Fungizone®) IV 0,5–1mg/jour 2. Ampho B liposomale (Ambisome®) IV 3mg/kg/jour 3. Voriconazole (Vfend®) IV ou voie orale 400 mg sur 12 h puis 200 mg × 2/jour 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Itraconazole (Sporanox®) voie orale 200–400 mg/jour
Histoplasmosse	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amphotéricine B (Fungizone®) IV 0,5–1 mg/jour 2. Ampho B liposomale (Ambisome®) IV 3 mg/kg/jour 3. Itraconazole (Sporanox®) PO 400 mg/jour 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Itraconazole (Sporanox®) voie orale 200–400 mg/jour
Coccidioïdomycose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amphotéricine B (Fungizone®) IV 0,5–1mg/jour 2. Fluconazole (Triflucan) PO 400 mg/jour 3. Itraconazole (Sporanox®) PO 400 mg/jour 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fluconazole (Triflucan) PO 200 mg/jour 2. Itraconazole (Sporanox®) PO 200–400 mg/jour
Pénicilliose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amphotéricine B (Fungizone®) IV 0,7–1 mg/kg/jour 2. Itraconazole (Sporanox®) PO 400 	<ol style="list-style-type: none"> Itraconazole (Sporanox®) PO 400 mg/jour
Mycoses	Traitement d'attaque	Prophylaxie secondaire
Candidose digestive	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fluconazole (Triflucan®) 200mg/jour IV ou voie orale ; 2. Amphotéricine B (Fungizone®) IV 0,5– 	<ol style="list-style-type: none"> Fluconazole(Triflucan®), 100mg/jour Voie orale Mais préférer les
Cryptococcose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amphotéricine B (Fungizone®) IV 0,5–1 mg/jour + 5-fluorocytosine (Ancotil®) IV 75–150 mg/kg/jour pendant 	<ol style="list-style-type: none"> Fluconazole (Triflucan®) 200 mg/j voie orale

3.4- Infections opportunistes bactériennes

3.4.1- Salmonelloses [149-150]

- ❖ Infections opportunistes indicatrices de SIDA ayant *Salmonella typhimurium* et *S. enteritidis* comme agents causals.
- ❖ Signes non spécifiques : diarrhées aiguës fébriles ou diarrhées glairo-sanglantes, souvent associées à des douleurs abdominales.
- ❖ Traitement [70,149-150] :
 - Fluoroquinolones :
 - ofloxacine PO : 200 mg x 2/j pendant 10 jours
 - péfloxacin PO : 400 mg x 2/j pendant 10 jours
 - ciprofloxacine PO : 500 mg x 2/j pendant 10 jours
 - amoxicilline + acide clavulanique PO ou IV : 50-100 mg/kg/j pendant 10 jours.
 - Céphalosporines de 3^e génération : ceftriaxone : 50 mg/kg/jour IVD pendant 5 à 10 jours.

3.4.2- Mycobactérioses [149-150]

- Les mycobactérioses atypiques sont dominées par l'infection à *Mycobacterium avium intracellulare* ou *Mycobacterium avium complex* (MAC). Elles surviennent en général lorsque les CD4 sont < 50/mm³.

- Symptomatologie non spécifique :

- Début insidieux : altération de l'état général, fébricule ou fièvre intermittente, sueurs, anorexie, amaigrissement, asthénie, diarrhée, adénopathies, hépatosplénomégalie.
- Biologie : anémie, hypoalbuminémie, phosphatases alcalines élevées.

Traitement [70,149-150]

Traitement d'attaque :

Il est nécessaire d'associer 3 à 4 molécules, parmi :

- rifabutine (Ansapine®) PO : 150-300 mg/jour
- ethambutol (Myambutol®) PO : 15-25 mg/kg/jour
- clarithromycine (Zéclar®) PO : 500 mg x 2/jour Prophylaxie primaire : (CD4 < 75-100/mm³)
- Azithromycine (Azadose®) PO 1 200 mg/semaine (produit de choix)
- Clarithromycine (Zéclar®) PO 500 mg x 2/jour
- Interruption d'une prophylaxie primaire : si les CD4 > 100/mm³ sous multithérapie efficace depuis plus de 3 mois,
- Reprise si CD4 < 75/mm³.

Prophylaxie secondaire :

- Traitement d'attaque poursuivi jusqu'à l'obtention de CD4 > 100/mm³ sous multithérapie ARV et maintenu pendant plus de 6 mois.
- Reprise de la prophylaxie si CD4 < 100/mm³.

3.5- Traitement des néoplasies associées au SIDA

3.5.1- Maladie de Kaposi (MK) [169]

- la plus fréquente des tumeurs observées chez les patients VIH+ causée par le virus herpès humain type 8 (HHV 8).
- retrouvée chez 10-30% des patients au stade SIDA maladie.
- touche principalement les hétérosexuels masculins en Afrique. Contrairement à l'Europe où elle touche essentiellement les homosexuels masculins.
- se manifeste par des atteintes cutanéomuqueuses et des atteintes
- Viscérales

***Traitement* [149]**

Le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond du sarcome de Kaposi: il permet d'obtenir en général une réponse complète ou presque complète en trois à six mois. Selon les cas, il sera envisagé d'ajouter des traitements locaux (laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle par vinblastine, bléomycine ou acide rétinoïque, radiothérapie) (Tableau.12).

L'administration d'interféron alfa-2a n'est plus recommandée dans cette situation et est même contre-indiquée chez les sujets dont le taux de CD4 est

Tableau 12 : traitement de maladie de Kaposi

Forme clinique	Déficit immunitaire (CD4/mm³)	Indications thérapeutiques
MK cutanéomuqueuse	-	Traitement local
MK cutanéomuqueuse Extensive	> 200/mm ³	interféron
	< 200/mm ³	-bléomycine -bléomycine + vincristine -vincristine + vinblastine
MK mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel	-	-doxorubicine + bléomycine + vincristine -doxorubicine + bléomycine + vinblastine

3.5.2- Maladie de Castelman[169]

Ce syndrome lymphoprolifératif associé au virus HHV-8 accompagne volontiers le sarcome de Kaposi. D'évolution parfois rapide et fatale, il impose un traitement agressif (étoposide), rapidement efficace. Les récurrences sont quasiment de règle dès son arrêt. Il peut arriver qu'un meilleur contrôle de l'infection virale, mis en place à la faveur du traitement par étoposide, permette de contrôler la pathologie proliférative, sinon il faut recourir à l'administration de rituximab qui, souvent, permet d'obtenir une rémission stable.

3.5.3- Les lymphomes non hodgkiniens [169]

- Lymphome de Burkitt:

survient à un stade précoce de l'infection VIH (CD4 > 200/mm³) ;

est principalement ganglionnaire.

- Lymphome immunoblastique ou lymphome malin non hodgkinien :
 - survient à un stade très évolué (CD4 < 100/mm³) ;
 - est surtout extraganglionnaire, tube digestif et cerveau.

Traitement [149]:

Le traitement de référence des lymphomes non hodgkiniens reste le protocole CHOP (adriamycine, vincristine, cyclophosphamide, prednisone)

associé à l'administration de fortes doses de facteurs de croissance hématopoïétiques.

3.5.4- Lymphome de Hodgkin [149]

Le lymphome de Hodgkin (LH), aussi connu sous le nom de maladie de Hodgkin, est un cancer affectant principalement les lymphocytes B. Le

Traitement repose sur la chimiothérapie combinée de type MOPP/ABV comportant la doxorubicine, la bleomycine, la vincristine ou la vinblastine et radiothérapie.



*Mesures
de prevention*



IV- MESURES DE PREVENTION [170,179-181]

L'infection par le VIH n'est pas une maladie contagieuse, mais une maladie transmissible. Elle est donc potentiellement évitable. Le mode de transmission constitue unecible privilégiée pour la prévention. La chimioprophylaxie antirétrovirale est désormais proposées en cas d'accident d'exposition au sang.

1- Politique générale

La prévention doit faire l'objet d'une attention réelle des gouvernements et des autorités sanitaires. Les acteurs politiques doivent garantir aux organes de lutte contre le sida un mandat clair de leadership, démobilisation des ressources, de coordination et d'établissement des rapports et définir un plan de prévention du VIH efficace.

Il faut intégrer les questions de prévention du VIH, y compris les effets négatifs de la stigmatisation et de la discrimination, la violence sexuelle, les inégalités entre les sexes, l'homophobie et les violations des droits humains, dans les campagnes élargies de santé publique et de développement. La stricte application des lois interdisant les mariages d'enfants, les abus sexuels et la violence sexospécifique est cruciale.

Il faut encourager les efforts des personnes vivant avec le VIH qui souhaitent se faire les porte-parole de la prévention du VIH et les efforts de prévention du VIH doivent se préoccuper de leurs besoins ; étant donné le nombre élevé de personnes vivant avec le VIH à ce stade de l'épidémie, « la prévention positive » est cruciale (y compris vivre positivement avec le virus, se maintenir en bonne santé et apprendre à réduire la transmission du VIH à d'autres).

Toutes les voies de communication, y compris les médias populaires, les écoles, les lieux de travail et les organisations confessionnelles, doivent jouer un rôle pour informer la population et lui donner les moyens de participer à la prévention et à la prise en charge du VIH.

2- Dépistage

On estime que 70% des contaminations sexuelles par le VIH sont provoquées par des personnes qui ne connaissent pas leur statut sérologique. Devant la persistance d'un retard au dépistage affectant de façon plus particulière certains groupes de population ne considérant pas que leurs pratiques constituent un risque, il apparaît nécessaire d'étendre, de généraliser et de banaliser l'offre de dépistage anonyme et gratuit du VIH. Cette proposition de dépistage s'adresse par définition à l'ensemble de la population générale indépendamment de l'évaluation du risque d'exposition ou de contamination par le VIH. Cette approche doit permettre d'améliorer la détection précoce de l'infection par le VIH et de réduire le retard à la prise en charge avant que la maladie SIDA ne se déclare. Les tests rapides de détection (TDRs) permettent un dépistage massif. Ces sont de tests, rapides, réalisables en moins de 30 minutes et ne nécessitent aucun équipement spécifique, ce qui leur assure une large diffusion dans les pays en voie de développement.

3- Prévention de transmission sexuelle

La transmission par voie sexuelle représente plus de 80% des nouvelles infections par le VIH dans le monde, mais c'est le mode de transmission le plus difficile à traiter. Cela exige de relancer activement les efforts de prévention du VIH destinés à faire évoluer les normes, les contextes et les conditions qui favorisent la transmission sexuelle du virus. C'est en promouvant les normes sociales et les comportements personnels bénéfiques pour la santé sexuelle, en soutenant le leadership des personnes vivant avec le VIH selon les principes de « santé positive, dignité et prévention » et en encourageant l'accès universel aux principaux produits et services de prévention, surtout pour les plus vulnérables, que nous pouvons réduire la transmission sexuelle du VIH.

La modification du comportement relationnel (abstinence, fidélité réciproque, dépistages pré-nuptiaux et diminution du nombre des partenaires)

est une des clés de voûte de la prévention. Il faut entreprendre des campagnes d'information du public et de mobilisation sociale en vue de lancer un débat social et de modifier les normes sexospécifiques qui excusent ou encouragent les rapports sexuels multiples ou la violence sexuelle. Ces programmes apporteront une aide sociale et juridique aux filles et aux femmes qui souffrent de violence sexuelle et d'autres formes de violence.

L'utilisation du préservatif, la seule technologie disponible la plus efficace pour réduire la transmission sexuelle du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles, est une composante essentielle d'une stratégie complète, efficace et durable de prévention et de traitement du VIH. Il faut que les préservatifs soient facilement accessibles, soit gratuitement soit à prix réduit, et promus d'une manière qui contribue à dépasser les obstacles sociaux et personnels à leur utilisation. La promotion de l'utilisation correcte du préservatif doit cibler les personnes les plus exposées au risque d'infection à VIH, en particulier les femmes, les jeunes, les professionnel(le)s du sexe et leurs clients, les consommateurs de drogues injectables et les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Trois études effectuées chez des hommes séronégatifs pour le VIH ont montré que la circoncision masculine permet de réduire l'infection par le VIH de 50% à 60%. Il est recommandé d'intégrer la circoncision masculine sécurisée, volontaire et informée dans le cadre de programme de prévention du VIH.

4- Protection des consommateurs de drogues contre l'infection à VIH

Dans le monde, près de trois millions de consommateurs de drogues

injectables vivent avec le VIH, et ils sont 13 millions de plus à être exposés au risque d'infection à VIH. On estime qu'en moyenne, dans le monde, un consommateur de drogues injectables dispose de moins de 2 seringues propres par mois ; 8% seulement de ces consommateurs sont sous traitement de substitution pour leur dépendance aux opioïdes et 4% à peine de ceux qui vivent avec le VIH sont traités contre le virus. L'expérience et les preuves accumulées au cours des deux dernières décennies ne cessent de montrer que le VIH se répand rapidement dès qu'il touche la population des consommateurs de drogues injectables. Des augmentations de la prévalence du VIH pouvant aller de 5% à 50% en l'espace d'un an ont été observées dans certains milieux ; le VIH peut en effet se propager des consommateurs de drogues à leurs partenaires sexuels et à d'autres populations.

Des programmes permettant le remplacement des seringues et des aiguilles propres, et l'approvisionnement des thérapies de substitution des opioïdes ainsi que le traitement antirétroviral doivent être élargies auprès des consommateurs de drogues.

5- Prévention des accidents d'exposition au sang

Les accidents d'exposition au sang (AES) et leur prévention sont devenus un enjeu majeur de sécurité des établissements de santé. Si leur gravité potentielle est fonction du statut du patient (VIH, VHC), elle est également définie par la nature de la blessure et la réaction immédiate du soignant à l'accident. En respectant les précautions standards, la moitié des AES pourraient être évitables, ou réduites dans leurs conséquences potentielles. Les précautions standards sont :

- se laver les mains systématiquement avant et après tout contact avec un patient, même en cas de port de gant et immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants ;
- porter des gants pour tout contact avec du sang ou des produits biologiques, des plaies ou muqueuses, d matériel souillé et systématiquement si l'on est soi-même porteur de lésions cutanées ;
- protéger toute plaie avec un pansement ;
- porter un masque, des lunettes, une surblouse lorsqu'il y a un risque de (aspirations trachéo-bronchiques, endoscopies, chirurgie...) ;
- faire attention lors de toute manipulation d'instruments piquants ou tranchants potentiellement contaminés et ne jamais plier ou recapuchonner les aiguilles;
- utiliser chaque fois que possible du matériel à usage unique;
- ne pas dégager les aiguilles des seringues ou des systèmes de prélèvement sous vide à la main ;
- jeter immédiatement les aiguilles et autres instruments piquants ou
- coupants dans un conteneur spécial, adapté à cet usage ;
- décontaminer immédiatement les instruments utilisés et les surfaces souillées par du sang ou un autre liquide biologique avec de l'eau de Javel fraîchement diluée à 10% ou un autre désinfectant efficace ;
- placer les matériels à éliminer dans des emballages étanches,
- transportés et éliminés selon des filières définies.

Ces mesures de base doivent être complétées par des mesures spécifiques à chaque discipline (laboratoires, dialyse, urgences) et par l'adoption de matériels de sécurité adaptés. Des séminaires en matière de prévention des AES doivent être organisés à travers des actions de sensibilisation régulières auprès des professionnels de santé, et notamment des infirmières.


6- Contrôle de produits sanguins

Les produits sanguins doivent être contrôlés pour éviter que le VIH ne soit transmis lors des transfusions sanguines .

ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DU VIH AU MAROC :



*Organisation de la prise en charge
médicale des personnes vivant
avec LE VIH au Maroc*



IV- ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH AU MAROC

Le premier cas de sida a été diagnostiqué au Maroc en 1986 au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Dès 1988, était créé le Programme national de lutte contre le sida de même qu'une organisation non

gouvernementale, dénommée Association marocaine de lutte contre le sida (ALCS). Cette dernière, grâce à son dynamisme et à ses prises de position souvent avant gardistes, allait, avec le soutien et l'implication croissante du ministère de la Santé, faire du Maroc un pionnier dans sa région : ouverture de centres de dépistage anonyme et gratuit, mise en place de courageux programmes de prévention ciblant les populations les plus à risque telles que les professionnelles du sexe et les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes, lobbying auprès du gouvernement pour l'amélioration constante des conditions de prise en charge des personnes vivant avec le virus, lobbying auprès de l'industrie pharmaceutique pour la réduction du prix des traitements, lobbying pour l'accès des populations migrantes illégales au traitement, campagnes médiatiques avec notamment l'organisation du « Sidaction » [171]. L'organisation actuelle de la prise en charge de l'infection par le

VIH/Sida s'articule autour de deux zones centrées chacune par un pôle d'excellence (PE) à Casablanca et Rabat et comprenant des centres de référence (CR) au niveau des hôpitaux régionaux [172]. Le PE de la zone nord est représenté par le service de médecine interne et de la pathologie infectieuse de l'hôpital d'Enfant du centre Hospitalier universitaire (CHU) de Rabat – Sale et par l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat ; celui de la zone Sud par le Service des Maladies Infectieuses 'Adultes' et le service des Maladies Infectieuses Pédiatriques du CHU Ibn Rochd de Casablanca. Les CR, situés dans des centres Hospitaliers

Régionaux et dans les Hôpitaux Militaire, disposent de médecins référence formés pour la prise en charge de l'infection par le VIH/SIDA, et travaillent en collaboration avec les PE.

Ces centres référents sont des représentés au niveau de:

- La zone sud, par les hôpitaux Régionaux d'Agadir et Marrakech, par le CHU Mohamed VI de Marrakech, et par les Hôpitaux Militaire de Marrakech et de Laâyoune.

- La zone Sud, par les hôpitaux Régionaux de Meknès, Oujda, Tanger et par le CHU Hassan II de Fès et par l'hôpital Militaire de Moulay Ismail de Meknès.

L'organisation de la prise en charge autour de deux zones est évolutive et va s'étendre par la création de nouveaux PE au niveau des CHU Mohamed VI et Hassan II qui sera effective dès la mise en place des services hospitaliers adéquats pour la prise en charge de l'infection à VIH. Parmi les termes de référence du comité national de prise en charge, s'assurer de la qualité de la prise en charge et la thérapie antirétrovirale en particulier.

Les CR assurent le suivi médical et l'approvisionnement régulier des patients en ARV. Les patients peuvent être adressés au PE lorsque les explorations appropriées ne sont pas disponibles au niveau du CR. Les médecins référents ont la possibilité de démarrer une prescription initiale si leurs CR disposent des moyens nécessaires (tout particulièrement la numération des T CD4) et que l'autorisation est obtenue du service des IST/SIDA de la DELM. Par contre, les modifications de traitement ARV continueront à être décidées en concertation avec les PE pour des raisons de gestion des stocks d'ARV.

Le médecin référent s'approvisionnera, directement du service IST/Sidade la DELM ou le PE dont il relève, en ARV et/ou médicament pour Infections Opportunistes (IO). Du fait de la nécessité d'une gestion rigoureuse de ces produits, leur stockage et dispensation est sous la responsabilité directe du médecin référent en coordination avec, quand il existe, le pharmacien de l'hôpital ou le centre référent est domicilié.

En plus de son rôle en matière de prise en charge, le médecin référent est la personne ressource locale matière de formation et d'information des professionnels de santé de la région pour tous les aspects relatifs à l'infection par le VIH/Sida.

En vue d'assurer un accompagnement psychologique et social aux personnes vivant avec le VIH, les PE et les CR collaboreront d'une manière étroite avec les ONG nationales ou locales qui disposent de compétences validées par le comité d'accréditation de l'Appui Psychologique et Social.

L'éducation thérapeutique, doit également répondre aux normes du dispositif national mis en place dans ce domaine.

Le laboratoire national de référence du VIH à l'institut national d'hygiène à Rabat, assure le diagnostic et le suivi biologiques de l'infection à VIH pour le PE et les CR. En outre, il coordonne la décentralisation du diagnostic et du suivi biologique de l'infection par le VIH, au niveau des laboratoires régionaux et provinciaux. Enfin, il approvisionne en équipements et réactifs les laboratoires régionaux, et les provinciaux.



Conclusion



Depuis l'introduction du traitement antirétroviral hautement actif en 1996,

les progrès thérapeutiques ont transformé l'infection par le VIH, auparavant quasi constamment mortelle, en maladie chronique. Plus récemment, ont été développées des molécules mieux tolérées à court et moyen termes, ainsi que des nouvelles classes thérapeutiques actives en particulier sur des virus multirésistants, permettant d'améliorer le pronostic à tous les stades de l'infection. Cependant, la toxicité et les effets indésirables cumulés des antirétroviraux, l'obligation d'une bonne observance du traitement, l'existence du phénomène de résistance virale aux médicaments et le vieillissement des patients infectés suscitent de nouvelles problématiques en termes de prise en charge médicale et de recherche. Elles incitent les praticiens à améliorer le suivi des patients, la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire ou néoplasique et des infections opportunistes associées tout en tenant compte des situations

particulières fréquemment rencontrées, telles que la co-infection par des hépatites virales, la co-infection par la tuberculose, la grossesse, la précarité et les dépendances.

Vu que l'éradication virale et le développement de vaccins préventifs ou thérapeutiques ne soient toujours pas d'actualité, la prévention des nouvelles infections VIH reste un point crucial. La précocité de la prise en charge par un dépistage mieux ciblé, la promotion des normes sociales et les comportements personnels bénéfiques pour la santé sexuelle, la lutte contre la stigmatisation et la discrimination et l'évaluation d'un traitement institué avant la constitution d'un déficit immunitaire sévère apparaissent être des enjeux prioritaires pour les prochaines années.



Résumés



Résumé

Titre : actualités thérapeutiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

Auteur : Mr. MAZDAR MOHAMMED

Mots clés : Antirétroviraux – Stratégies thérapeutiques – radiothérapie interne – immunothérapie -VIH -

Depuis l'introduction du traitement antirétroviral hautement actif en 1996, la prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a considérablement évolué. En 2010, la thérapeutique anti-VIH comporte plus de 25 molécules antirétrovirales. Ces médicaments ont montré leur capacité à diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VIH. Cependant, l'efficacité des traitements actuels peut être mise en défaut en raison des difficultés d'adhésion au traitement, de leur toxicité, et de la possibilité d'émergence de virus résistants nécessitant le développement de nouvelles molécules et l'évaluation de nouvelles stratégies d'utilisation.

L'objectif des traitements est de rendre la charge virale indétectable de façon prolongée afin de permettre une reconstitution immunitaire, d'éviter la sélection de mutants résistants et de prévenir la transmission du virus. On démarre le traitement en fonction du stade clinique de l'infection et du taux de CD4+. Selon les dernières recommandations, les options thérapeutiques à privilégier en première intention sont la combinaison de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse associés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou à un inhibiteur de la protéase potentialisé par une faible dose de ritonavir. En cas d'échec, le traitement de 2ème intention devra idéalement comporter au moins 2 molécules actives. L'importance de l'observance du traitement antirétroviral doit être bien expliquée aux patients afin de minimiser l'échec thérapeutique.

Vu que l'éradication virale ou le développement d'un vaccin anti-VIH ne soient toujours pas d'actualité, la prévention de nouvelles infections et la précocité de la prise en charge par un dépistage mieux ciblé apparaissent être des enjeux prioritaires de la lutte contre le VIH/SIDA.

ABSTRACT

Title: updates of the therapeutic virus infection of the human immunodeficiency virus.

Author: Mr.MAZDAR MOHAMMED

Key-words: Antiretroviral, Therapeutic strategies, Follow-up, HIV, radiotherapy, immunotherapy.

Since the introduction of highly active antiretroviral therapy in 1996, the management of patients infected by HIV has considerably improved. In 2010, there are more than 25 anti-HIV drugs. These drugs have shown their capacity to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection. However, current therapies may not be effective due to adherence difficulties to treatment, drug toxicity and the possibility of resistant virus emergence hence the need to develop novel molecules and assess new strategies for their use.

The objective of the therapy is to render plasma viral load undetectable in a prolonged way in order to restore immunologic function, and prevent drug resistance selection and HIV transmission. The treatment is initiated depending on the clinical stage of the infection and CD4 levels. According to the latest recommendations, the preferred first line regimen components are 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors associated with one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or one protease inhibitor boosted with a small dose of ritonavir. In case of failure, the second line regiment should contain at least two active molecules. The importance of adherence to treatment should be well explained to the patients in order to minimize therapeutic failure.

The follow-up of patients under treatment helps to verify the effectiveness (by measuring viral load and CD4 levels) and the tolerance (biochemical, hematological and pharmacological parameters) of the treatment. Treatment and prophylaxis of opportunistic disease and neoplasia is important.

Since virus eradication and the development of anti-HIV vaccine aren't still possible, prevention of new infections and the precocity of care by a better-targeted screening seem to be the main priorities for the coming years.

ملخص

العنوان : تجديد استراتيجيات العلاج ضد داء فقدان المناعة المكتسبة

من طرف: مزدار محمد

الكلمات الأساسية: مضادات الفيروسات القهقرية ، الاستراتيجيات العلاج ، الإشعاع الداخلي ، العلاج المناعي في فيروس فقدان المناعة المكتسبة.

منذ إدخال مضادات الفيروسات القهقرية العالية الفعالية سنة 1996 تطورت كثيرا طرق العلاج ، الآن تتكون ترسنة العلاج من 25 جزيئة هذه الأدوية أبانت على قدرتها في نقص عدد الوفيات والأمراض الناتجة عن داء السيدا ولكن فعاليتها هاته الأدوية ليست بتلك الصورة المطلوبة بسبب عدم تشتت المرضى بالعلاج وأعراضها الجانبية وبسبب المقاومة لبعض الأجناس الطافرة مما يتطلب تطوير دائم لهاته الأدوية والبحث في استراتيجية جديدة للعلاج.

الهدف من العلاج هو إرجاع الحمولة الفيروسية غير قابلة للكشف لمدة طويلة حتى نحصل على استرجاع المناعة ، تضاوي اختيار أجناس طافرة وتضاوي العدوى بالفيروس.

نبدأ العلاج حسب المرحلة السريرية ونسبة اللمفاويات CD4+ حسب آخر التعاليم يجب البدء بنوعين من مضادات الناسخ العكسي النيكليوتيدي مع مضاد للناسخ العكسي غير النيكليوتيدي في حالة الفشل يجب شرح أهمية العلاج للمرضى حتى تنقص نسب الفشل.

متابعة المرضى عند المعالجرين بمضادات الفيروسات القهقرية يمكن من مراقبة فعاليات العلاج والوقاية من الأمراض الانتهازية ودراسة مدى تحمل العلاج. وكذلك السرطانات المتعلقة بالسيدا ويضل من الأولويات مادام الفيروس VIH لم ينقرض بعد ومادام اللقاح العلاجي لم يظهر بعد فالوقاية وبداية العلاج من المراحل الأولى للعدوى يضل الأسلحة لمواجهة هذا الداء .



Bibliographie



- [1] **Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Scie* 1983;220:868-71.
- [2] **Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al.** Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Scie* 1986; 233:343-6.
- [3] **WHO.** AIDS epidemic update 2009
- [4] **De Clercq E.** In search of a selective therapy of viral infections. *Antiviral Res* 2010, 85:19-24
- [5] **Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.** Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-908
- [6] **Krishnan Bhaskaran, MSc; Osamah Hamouda et Al.** Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300:51-59 .
- [7] **Freed E.O. HIV-1 replication. Somat. Cell Mol. Genet.** 2001; 26:13 33.
- [8] Penny Lewthwaite, Ed Wilkins. *Natural history of HIV/AIDS.Medicine* 2005 ; 33:6.
- [9] **Hymes KB, Cheung T, Greene JB, et al.** Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases.*Lancet* 1981; 2:598-600.
- [10] **Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al.** A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med* 2009; 15:871-2.

- [11] **L. Larrouy, F. Brun-Vézinet, D. Descamps, et Al.** Sites de clivage de gag et résistance du VIH aux inhibiteurs de la protéase. *Antibiotiques* 2010; 12:100-106.
- [12] **Mc Grath K.M., Hoffman N.G and Al.** Using HIV-1 sequence variability to explore virus biology. *Virus Res*, 2001, 76: 137-160
- [13] **Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA, et al.** Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Scie* 1988; 242:1168-71
- [14] **Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al.** Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6
- [15] **Ramirez BC, Simon-Loriere E, Galetto R, et al.** Implications of recombination for HIV diversity. *Virus Res* 2008; 134:64-73
- [16] **Levy JA.** Infection by human immunodeficiency virus-CD4 is not enough. *N Engl J Med* 1996; 335:1528-30.
- [17] **Fauci AS.** Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nat Med* 1996; 384: 529-34.
- [18] **OMS.** Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel recommandations pour une approche de santé publique ; 2006.
- [19] **CDC Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings** 2006 .
- [20] **Tebourskia F, Slim A, Elgaaied A.** The significance of combining World health organization and Center for disease control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 western blot results. *Diag Microbiol Infect Dis* 2004; 48:59- 61

- [21] **Ataman-Önal Y, Biron F, Verrier B.** Evolution des réactifs de détection des anticorps anti-VIH. Rev générale. Méd. Mal Infect 1998;28:496- 504
- [22] **(18) : Koeck JL, Dubrous P, Coulot P et al.** Problèmes posés par l'interprétation des tests western-blot VIH-1 en 1997. Rev Fr lab 1997;294:69-73.
- [23] **Ming Guan.** Frequency causes and new challenges of indeterminate results in western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. Clin Vaccine Immunol 2007; 14(6):649-59.
- [24] **A. Greder Belan, C. Chaplain, A. Boussairi.** Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23 :95-102
- [25] **Hakim Hocini, Laurent Andreoletti.** Méthodes d'analyse et de suivi de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine. Rev Fr lab 2009,417 :39-48.
- [26] **Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML, et al.** HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype O infected patients. Lancet 1994; 343:1393-4.
- [27] **Zouhair S, Roussin-Bretagne S, Moreau A, et al.** Group O human immunodeficiency virus type 1 infection that escaped detection in two immunoassays. J Clin Microbiol 2006;44:662-5.
- [28] HAS. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Modalités de réalisation des tests de dépistage, Octobre 2008
- [29] **Kline RL, McNairn D, Holodniy M, et al.** Evaluation of Chiron HIV-1/HIV-2 recombinant immuno-blot assay. J Clin Microbiol 1996; 34:20-3.

- [30] **Brahim Admou, Laila Zougaghi, Nabila Soraa, et Al.** Profils western-blot et stades cliniques chez les patients séropositifs au VIH au Maroc. *Rev Fr lab* 2009;416 :19
- [31] **Koeck JL, Dubrous P, Coulot P et al.** Problèmes posés par l'interprétation des tests western-blot VIH-1 en 1997. *Rev Fr lab* 1997; 294:69-73.
- [32] OMS. *Statistique sanitaire mondiale* 2010.
- [33] Erik De Clercq. Antiretroviral drugs. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10:1 9. antirétroviraux disponibles en 2009. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* 2009; 18: 8-21.
- [34] Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850–61
- [35] **José A. Esté, Tomas Cihlar.** Current status and challenges of antiretroviral research and therapy. *Antiviral Res* 2010; 85:25-33.
- [36] **Erik De Clercq.** **Anti-HIV drugs:** 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; 33: 307-320 .
- [37] **Adamson CS, Freed EO.** Novel approaches to inhibiting HIV-1 replication. *Antiviral Res* 2010, 85:119-141.
- [38] **Paul A Volberding, Steven G Deeks.** Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010; 376: 49-62.
- [39] **Moore JP, Doms RW.** The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10598-602.

- [40] Antoine Dupuis, Olivier Gerbouin, Jean Grellet. Les traitements antirétroviraux disponibles en 2009. *Actualités pharmaceutiques hospitalières* 2009; 18: 8-21.
- [41] **K.C. Psomas, P. Corbeau, J. Reynes.** Antagonistes du récepteur CCR5 et infection par le VIH-1: bases et conséquences de cette approche thérapeutique. *Antibiotiques* 2010; 12:27-41.
- [42] **Dean M, Carrington M, Winkler C, et al.** Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Scie* 1996; 273:1856- 62.
- [43] **Liu R, Paxton WA, Choe S, et al.** Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV- 1 infection. *Cell* 1996; 86:367-77
- [44] **Lelievre JD, Petit F, Perrin L, et al.** The density of coreceptors at the surface of CD4+ T cells contributes to the extent of human immunodeficiency virus type 1 viral replication-mediated T cell death. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20:1230-43.
- [45] **Madani N, Hubicki AM, Perdigoto, et al.** Inhibition of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein- mediated single cell lysis by low-molecular-weight antagonists of viral entry. *J Virol* 2007;81:532-8.
- [46] **Tremblay CL, F. Giguel, C. Kollmann, et al.** Anti-human immunodeficiency virus interactions of SCH-C (SCH 351125), a CCR5 antagonist, with other antiretroviral agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1336-9

- [47] **I. Poizot-Martin.** Antagonistes du CCR5 : Apport d'une nouvelle classe d'antirétroviraux dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
Méd. Mal Infect 2010; 40: 245-255
- [48] **Dejudicq N, Simmons G, Clapham P.** Expanded tropism of primary human immunodeficiency virus type 1 R5 strains to CD4(+) T-cell lines determined by the capacity to exploit low concentrations of CCR5. J Virol 1999; 73:7842-7.
- [49] **Lewis M, Mori J, Simpson P.** Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 trials. In: CROI 2008; abstract. 871
- [50] **Edinger AL, Amedee A, Miller K, et al.** Differential utilization of CCR5 by macrophage and T cell tropic simian immunodeficiency virus strains. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:4005-4015.
- [51] **Agrawal L, VanHorn-Ali Z; Berger E, et al.** Specific inhibition of HIV-1 coreceptor activity by synthetic peptides corresponding to the predicted extracellular loops of CCR5. Blood 2004; 103:1211-7 .
- [52] **Karlsson I, Antonsson L, Shi Y.** Coevolution of RANTES sensitivity and mode of CCR5 receptor use by human immunodeficiency virus type 1 of the R5 phenotype. J Virol 2004; 78:11807-15.
- [53] **Soulie C, Malet I, Lambert-Niclot S, et al.** Primary genotypic resistance of HIV-1 to CCR5 antagonists in CCR5 antagonist treatment-naïve patients. AIDS 2008; 22:2212-4.

- [54] **Anastassopoulou CG, Marozsan AJ, Matet A, et al.** Escape of HIV-1 from a small molecule CCR5 inhibitor is not associated with a fitness loss. *PLoS Pathog* 2007; 3:79 .
- [55] **Dorr P, Mike Westby, Susan Dobbs, et al.** Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4721-32
- [56] **Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al.** Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1429-41
- [57] **John C. Tilton, RobertW. Doms.** Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res* 2010; 85: 91-100.
- [58] **Christine Bigaillon, Audrey Mérens, et Al.** Intérêt des tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux en pratique clinique quotidienne. *Rev Fr lab* 2010; 422:69-81.
- [59] **Olivier Gerbouin, Jean Grellet.** Le point sur les traitements médicamenteux du sida. *Actualités pharmaceutiques* 2008; 472:10-22
- [60] **Hawkins T:** Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2010, 85:201-209 .
- [61] **Dickinson L, Khoo S, Back D.** Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res* 2010, 85:176-189.
- [62] **Chun TW, Engel D, Michelle Berrey M, et al.** Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4+ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:8869-8873

- [63] **Deborah Donnell, Jared M Baeten, James Kiarie, et Al.** Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375: 2092-98
- [64] **J.-F. Faucher, B. Challier, et Al.** Facteurs prédictifs de la réponse virologique à un premier traitement antirétroviral. *Presse Med* 2004; 33: 310-15
- [65] **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.
- [66] **Richman DD, Margolis DM, Delaney M, et Al.** The challenge of finding a cure for HIV infection. *Scie* 2009, 323:1304-1307.
- [67] **Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al.** Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133:21-30
- [68] **Cihlar T, Ray AS:** Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. *Antiviral Res* 2010, 85:39-58.
- [69] **Mitsuya H, Broder S.** Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2, 3-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:1911-5.
- [70] **Dictionnaire VIDAL 2010**
- [71] **A. Eberhard, B. Ponceau, F. Biron et Al.** Les mécanismes de résistance à la transmission sexuelle du VIH-1. *Médecine et maladies infectieuses* 2005, 35 : 517-524

- [72] **DiazGranados CA, Mantilla M, Lenis W.** Antiretroviral drug resistance in HIV-infected patients in Colombia. *Int J Infect Dis* 2009,doi:10.1016/j.ijid.2009.05.006.
- [73] **Pauwels R, Andries K, Desmyter J, et al.** Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. *Nat Med* 1990; 343:470-4.
- [74] **de Bethune MP:** Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989–2009). *Antiviral Res* 2010, 85:75-90.
- [75] **De Clercq E.** Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): past, present, and future. *Chem Biodivers* 2004; 1:44-64
- [76] **Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, et Al.** TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54:718-727
- [77] **Havlir DV.**HIV integrase inhibitors. Out of the pipeline and into the clinic. *N Engl J Med* 2008; 359: 416-8
- [78] **McCull DJ, Chen X.** Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing in a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2010, 85:101-118.
- [79] **Croxtall JD, Keam SJ.** Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. *Drugs* 2009,69:1059-1075

- [80] **Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A, et al.** Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374:796-806
- [81] **Malet I, Delelis O, Valantin MA, et al.** Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor invitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1351-1358.
- [82] **Wensing AM, van Maarseveen NM, et Al.** Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* 2010, 85:59-74
- [83] **Hughes CA, Robinson L, Tseng A, MacArthur RD:** New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. *Expert Opin Pharmacother* 2009, 10:2445- 2466.
- [84] **Hirsch MS, Gunthard H, et al.** Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1:2008 recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47:266-85
- [85] **Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al.** Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632–41
- [86] **Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, Vogel S, Davey Jr RT, Falloon J, et al.** Increase in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. A preliminary study. *N Engl J Med* 1995;332:567–75.

- [87] **Levy Y, Capitant C, Houhou S, Carrière I, Viard JP, Goujard C, et al.** Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1923–9.
- [88] **Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM.** CD4T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002;169:3400–6.
- [89] **Viard JP, Fagard C, Chaix ML, Rouzioux C, Bouteloup V, Bentata M, et al.** Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 therapy in immunodepressed patients. *AIDS* 2009;23:1383–8.
- [90] **Losso MH, Belloso WH, Emery S, Benetucci JA, Cahn PE, Lasala MC, et al.** A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in human immunodeficiency virus-infected patients with CD4+ cell counts $\geq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis* 2000;181:1614–21.
- [91] **Davey Jr RT, Chaitt DG, Albert JM, Piscitelli SC, Kovacs JA, Walker RE, et al.** A randomized trial of high- versus low-dose subcutaneous interleukin-2 outpatient therapy for early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999;179:849–58.
- [92] **Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI.** Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. *Clin Infect Dis* 2003;37: e115–20.
- [93] **Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI.** Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. *Clin Infect Dis* 2003;37: e115–20.

- [94] **Porter BO, Shen J, Kovacs JA, Davey RT, Rehm C, Lozier J, et al.** Interleukin-2 cycling causes transient increases in high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer that are not associated with plasma HIV-RNA levels. *AIDS* 2009;23:2015–9.
- [95] **Abrams D, Levy Y, Losso MH, Babiker A, Collins G, Cooper DA, et al.** Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1548–59.
- [96] **Nugeyre MT, Monceaux V, Beq S, Cumont MC, Ho Tsong Fang R, Chene L, et al.** IL-7 stimulates T cell renewal without increasing viral replication in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Immunol* 2003;171:4447–53.
- [97] **Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, Viard JP, Goujard C, Lelievre JD, et al.** Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* 2009;119:997–1007.
- [98] http://www.theravectys.com/EN/03_Press_en.html
- [99] **Najean Y, Rain JD, The French Polycythemia Study Group.** Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood* 1997;89:2319–27
- [100] **A. Biyi .** Une radiothérapie interne contre l'infection au VIH, la dernière pièce du puzzle ?. *Revue générale* . 35 (2011) 545–552

- [101] **Sterne JA , May M , Costagliola D , et Al .** When To Start Consortium: Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-63.
- [102] **May M, Sterne JA, Sabin C et al .** Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*, 2007, 21: 1185-1197.
- [103] **El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al .** CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283-2296.
- [104] **Moore RD, Keruly JC.** CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 441-446.
- [105] **Lichtenstein KA .** Cohorte HOPS: amélioration du pronostic avec une initiation précoce du traitement ARV. CROI 2006. Abs. 769. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et Al . Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*, 2006, 20: 371-377.
- [106] **Egger M, May M, Chene G, et Al .** Prognosis of HIV-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
- [107] **Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al .** Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1815-1826.

- [108] **Lewden C, Chêne G, Morlat P, et al** HIV-1 infected adults with CD4 cell count > 500/mm³ on long-term ARV therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS* 2007, 46:727.
- [109] **Broder S** . The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res* 2010, 85:1-18.
- [110] **Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al** . Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006, 354: 251-260.
- [111] **Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al** . Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 47: 74-78.
- [112] **Fisher M, Moyle GJ, Shahmanesh M et al** . A randomized comparative trial of continued zidovudine/ lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51: 562-568.
- [113] **Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J et al** . A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS*, 2006, 20: 2043-2050.
- [114] **Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P et al** . Less lipodystrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine : 96-week results of a randomized study. *J of Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44: 139-147.

- [115] **DeJesus E, Herrera G, Teofilo E et al** . Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults (In Process Citation). *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 1038-1146.
- [116] **Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P et al** . Abacavir once or twice-daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once-Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 38: 417-425.
- [117] **Smith KY, Patel P, Fine D et al** . Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or ténofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 2009, 23: 1547-1556.
- [118] **Mallal S, Phillips E, Carosi G et al** . HLA B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358: 568-579.
- [119] **Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al** . Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363: 1253-1263.
- [120] **Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B et al** . The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS*, 2005, 19: 463-471.
- [121] **Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al** . Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*, 2008, 372: 646-655.

- [122] **Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al.** Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53: 323-332
- [123] **Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al .** Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*, 2008, 22:1389-1397.
- [124] **Mills AM, Nelson M, Jayaweera D et al .** Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*, 2009, 23: 1679-188.
- [125] **Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J et al .** Gemini : a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50: 367-374.
- [126] **Gathe J, da Silva BA, Cohen DE et al .** A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50: 474-481.
- [127] **Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E et al .** Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*, 2008, 5: 5.

- [128] **Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al** . Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46: 125-133.
- [129] **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al** . Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22:385-393.
- [130] **Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, et al** . Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006; 296:806-814.
- [131] **Arribas J, Horban A, Gerstoft J, et al** . The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19-22, 2009; Abstract TUAB106-LB.
- [132] **DHHS** . Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the USA.
- [133] **Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, et al** . A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999;180:659-665.

- [134] **Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al** . Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis* . 2005; 192:1921-1930.
- [135] **Jemsek J, Hutcherson P, Harper E**. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naïve, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Paper presented at: 11 th CROI; February, 2004; San Francisco, CA.
- [136] **Havir DV, Tierney C, Friedland GH, et al** . In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*. 2000; 182:321-325.
- [137] **Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al** . Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*. 2002; 16:299-300.
- [138] **Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C** . HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*, 2008, 198: 687-693.
- [139] **Ngo-Giang-Huong N, Deveau C, Da Silva I et al** . Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15: 665-73.
- [140] **Cellerai C, Harari A, Yerly S et al** . Immunological and virological comparison between long-term ART-treated HIV-1 seroconverters and long-term non-progressors. CROI Feb 2010; Abstract 465.

- [141] **Lacabaratz-Porret C, Urrutia A, Doisne JM et al.** Impact of antiretroviral therapy and changes in virus load on human immunodeficiency virus (HIV)-specific T cell responses in primary HIV infection. *J Infect Dis*, 2003, 187: 748-757.
- [142] **Deeks SG, Kitchen CM, Liu L et al.** Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004; 104: 942-947.
- [143] **Smith DE, Walker BD, Cooper DA, et Al.** Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18:709-18.
- [144] **H. Harmouche, W. Ammouri.** La co-infection VIH-Tuberculose. *Rev Méd intern* 2009. 30: 273-S276.
- [145] **WHO.** Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report.
- [146] **Girardi E, Sabin CA, Monforte AA, et al.** Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *CID* 2005; 41:1772-82.
- [147] **The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration.** The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165:416-23.
- [148] **Guidelines** for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, NIH, and the HIV Medicin Association of the Infectious Diseases Society of America, 2009.

- [149] **K. Lacombe, P.-M. Girard.** Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 2 : infections bactériennes, virales et fongiques. *Méd. Mal Infect* 2004 ; 34 : 246-256.
- [150] **Rose DN.** Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected 237 persons. A decision and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1998; 129:779-86.
- [151] **Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al.** Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:640-7.
- [152] **J. Massard, Y. Benhamou.** Traitement de l'hépatite chronique B chez les patients co-infectés par le VIH. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2008; 32:20-24.
- [153] **Koziel MJ, Peters MG.** Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445-1489.
- [154] **Sulkowski MS, Thomas DL.** Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003; 138:197-207.
- [155] **Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al.** The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284:450-6.
- [156] **H. Le Guillou-Guillemette, P. Calès, F. Lunel.** Actualités sur les co-infections VIH-VHC. *Antibiotiques* 2008; 10:167-175.
- [157] **David L. Thomas.** Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *J of Hepatology* 2006; 44:40-43.

- [158] **Enquête ANRS-VESPA** auprès de personnes vivant avec le VIH. Rev epidemiol santé publique 2005 ; 53 :79-98.
- [159] **Nunez M, Miralles C, Berdun MA, et al.** Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV infected patients: the PRESCO trial. AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23:972-82.
- [160] **Martina P, Daniele D, Wool P, et Al.** Update on antiretroviral therapy in paediatrics. Antiviral Res 2010; 85: 266-275.
- [161] **Danel C, Moh R, Minga A, et al.** CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in West Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. Lancet 2006;367: 1981-9.
- [162] **Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, et al.** Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. Antivir Ther 2008; 13:177-87.
- [163] **Davidson, H. Beardsell, B. Smitha, et Al.** The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: The SWITCH study. Antiviral Res2010; 86: 227-229.
- [164] **A. Greder Belan, C. Chaplain, A. Boussairi.** Suivi biologique de l'infection à VIH chez l'adulte. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008; 23:95-102.
- [165] **Jean-paul viard.** Surveillance biologique du patient sous traitement antiretroviral. Rev Fr lab 2008 ; 399:22-24.

- [166] **K. Lacombe, P.-M. Girard.** Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH : mise au point en 2004. Partie 1 : pneumocystose et protozooses. *Méd Mal Infect* 2004 ; 34 : 239-245.
- [167] **Résumés des conférences** et des communications du congrès de la Société française de mycologie médicale, Fort-de-France, Martinique, 10-13 janvier 2010. *J de Mycol Médicale* 2010 ; doi:10.1016/j.mycmed.2010.04.002.
- [168] **Diane Lévy-Chavagnat.** Nouvelles morbidités associées à l'infection par le VIH. *Actualités pharmaceutiques* 2009 ; 485 :16-20.
- [169] **A. Vardi, L. Guy, J.-P. Boiteux.** Circoncision et VIH. *Progrès en urologie* 2008; 18:331-336.
- [170] **Mehdi Karkouri.** L'infection à VIH au Maroc. *Annales de pathologie* 2008 ; 28 : 113
- [171] **Ministère de la santé du Royaume du Maroc,** Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies. Organisation de la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Fiche technique No 1 2010.
- [172] **WHO.** Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf
- [173] **DHHS Panel. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV- 1- Infected Adults and Adolescents** December 1, 2009. www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf
- [174] **Melanie A. Thompson; Judith A. Aberg et Al.** Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2010 Recommendations of the International AIDS Society_USA Panel. *JAMA.* 2010;304:321-333. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/304/3/321>

- [175] **Pr. Y. Patrick.** Rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH <http://www.sante-sports.gouv.fr/rapport-2010-sur-la-prise-en-charge-medecale-des-personnes-infectees-par-le-vih-sous-la-direction-du-pr-patrick-yeni.html> .
- [176] EACS. Guidelines: clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe 2009
http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/EACS-EuroGuidelines_FullVersion.pdf.
- [177] **WHO.** Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants, Recommendations for a public health approach 2010.
<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html>
- [178] **Report of the UNAIDS** Technical Consultation on Social Change Communication sept. 2007.
http://www.unaids.org/en/PolicyAndPractice/Prevention/IECbehaviorChange/20080108_consultation_social_change_communication.asp.
- [179]
- [180] **ONUSIDA, OMS.** Directives pratiques pour l'intensification de la prévention du VIH en vue de l'accès universel 2007.
http://data.unaids.org/pub/manual/2007/jc1274-practguidelines_fr.pdf.
- [181] **Banque mondiale.** Aspects juridiques du VIH/sida: Un guide pour réformer les lois et politiques 2007.
http://siteresources.worldbank.org/INT/HIV/AIDS/Resources/375798-1103037153392/LegalAspectsOfHIV_AIDS.pdf.

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 الرحمن 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 بواجب 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

تجديد استراتيجيات العلاج المتعلق بمرض فقدان المناعة المكتسبة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : محمد مزدار

المولد في : 01 يناير 1987 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الفيروسات القهقرية - إستراتيجيات العلاج - الإشعاع الداخلي -
العلاج المناعي - فيروس فقدان المناعة المكتسبة البشري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة و مشرفة

أعضاء

السيدة : سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة : نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة : حنان الوزاني

أستاذة في أمراض الصدر والسل

السيدة : سعيقة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية