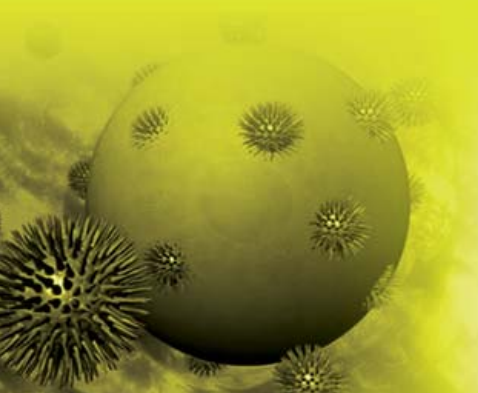


REPUBLIQUE TUNISIENNE  
MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE  
OFFICE NATIONAL DE LA FAMILLE ET DE LA POPULATION  
**Centre de Formation Internationale et de Recherche**

# **MANUEL DE PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A VIH ET DES INFECTIONS OPPORTUNISTES**



الوزارة العامة للصحة  
Ministère de la Santé Publique



Investissons dans notre avenir

**Le Fonds Mondial**

De lutte contre le SIDA, la tuberculose et le paludisme

REPUBLIQUE TUNISIENNE  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
**OFFICE NATIONAL DE LA FAMILLE ET DE LA POPULATION**

**MANUEL DE PRISE EN CHARGE  
DE L'INFECTION A VIH  
ET DES INFECTIONS OPPORTUNISTES**

**Centre de Formation Internationale et de Recherche  
Edition 2008**

## CONSULTANT NATIONAL

Professeur Mohamed CHAKROUN  
Chef de service des Maladies Infectieuses  
EPS Fattouma Bourguiba. 5019 Monastir - Tunisie.

## COMITE DE LECTURE

L'auteur tient à remercier, pour les efforts de lecture critique et attentive ainsi que les conseils précieux lors de la révision de ce manuel, les membres du comité de lecture :

- Pr. Taoufik BEN CHAABANE : Chef de service des Maladies Infectieuses.  
EPS La Rabta – Tunis.
- Pr. Amine SLIM : Chef d'unité de virologie - Laboratoire de Microbiologie.  
EPS Charles Nicolle - Tunis.
- Pr. Mounir BEN JEMAA : Chef de service des Maladies Infectieuses.  
EPS Hédi Chaker – Sfax.
- Pr. Amel LETAIEF : Chef de service des Maladies Infectieuses.  
EPS Farhat Hached -Sousse.

## COMITE DE COORDINATION

- Pr. Nabih GUEDDANA: Présidente du Comité de Coordination - Présidente Directrice Générale de l'ONFP.
- Dr Sihem BELLALOUNA : Sous directrice Centre de Formation Internationale et de Recherche - ONFP.
- Dr Rym ESSAGHAIRI : Coordinatrice nationale du programme fonds mondial.

<b>ABRÉVIATIONS</b>	<b>7</b>
<b>PRÉFACE</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
<b>L'INFECTION À VIH</b>	<b>10</b>
1 - L'agent pathogène	10
2 - Epidémiologie	12
3 - Pathogénie	13
4 - Diagnostic biologique	14
5 - Aspects cliniques	17
<b>THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE</b>	<b>22</b>
1 - Antirétroviraux	22
2 - Principes généraux	28
3 - Indications et stratégie thérapeutique de l'infection chronique	28
4 - Surveillance du traitement	34
5 - Situations particulières	38
<b>ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES INFECTIONS OPPORTUNISTES ET DES NÉOPLASIES</b>	<b>40</b>
1- Manifestations cliniques et traitement curatif des infections opportunistes	40
2- Prophylaxie primaire des infections opportunistes	51
3- Instauration d'un traitement antirétroviral dans un contexte d'infection opportuniste	52
4- Manifestations cliniques et traitement des néoplasies	54
<b>CO-INFECTIONS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ET/OU C</b>	<b>56</b>
<b>Vaccination Prévention de l'infection à VIH</b>	<b>57</b>
1- Prévention de la transmission sexuelle	57
2- Prévention de la transmission sanguine	60
3- Prévention de la transmission mère-enfant	61
<b>CONCLUSION</b>	<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>64</b>

<b>ABC</b>	: Abacavir
<b>ARV</b>	: Antirétroviral
<b>AZT</b>	: Azidothymidine ou zidovudine
<b>BAAR</b>	: Bacilles acido-alcoolo-résistants
<b>CI</b>	: Concentrations inhibitrices
<b>CPK</b>	: Créatinine phosphokinase
<b>CMV</b>	: Cytomégalovirus
<b>CVP</b>	: Charge virale plasmatique
<b>d4T</b>	: stavudine
<b>ddl</b>	: Didanosine
<b>EFZ</b>	: Efavirenz
<b>HAART</b>	: Highly active antiretroviral therapy
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HPV</b>	: Human Papillomavirus
<b>HVB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>HVC</b>	: Virus de l'hépatite virale C
<b>IDR</b>	: Intradermo-réaction
<b>IDV</b>	: Indinavir
<b>INTI</b>	: Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
<b>INNTI</b>	: Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
<b>IP</b>	: Inhibiteur de protéase
<b>IP/r</b>	: IP potentialisé par le ritonavir
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IST</b>	: Infection sexuellement transmissible
<b>LDH</b>	: Lactico-déshydrogénase
<b>LPV/r</b>	: Lopinavir/ritonavir
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>NVP</b>	: Névirapine
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PNN</b>	: Polynucléaire neutrophile
<b>SQV</b>	: Saquinavir
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>SMX</b>	: sulfaméthoxazole
<b>SRI</b>	: Syndrome de reconstitution immunitaire
<b>3TC</b>	: Lamivudine
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TME</b>	: Transmission mère-enfant
<b>TMP</b>	: Triméthoprim
<b>VHB</b>	: Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	: Virus de l'hépatite C
<b>VHD</b>	: Virus de l'hépatite D
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine

## PREFACE

L'infection à VIH est une infection chronique qui évolue sur plusieurs années avant la phase symptomatique. Au cours de la phase asymptomatique, le diagnostic repose essentiellement sur le dépistage sérologique chez les sujets ayant des comportements à risque. Dans le domaine de l'infection à VIH, le dépistage représente une étape essentielle et comporte plusieurs avantages. Il permet d'améliorer l'accès aux soins et de proposer un suivi précoce et une initiation à temps du traitement antirétroviral. Lorsqu'il est entouré de conseils et messages préventifs, il permet également de freiner la transmission de l'infection dans la communauté et surtout de prévenir la transmission mère-enfant.

Le diagnostic de l'infection à VIH est plus facile à la phase symptomatique devant des manifestations évocatrices qu'ils s'agissent de symptômes cutanéomuqueux mineurs, de symptômes constitutionnels ou de manifestations évocatrices d'infections opportunistes.

Si les progrès thérapeutiques ont amélioré de façon très significative le pronostic de l'infection à VIH et la qualité de vie des patients infectés, le praticien se trouve confronté, actuellement, à d'autres problèmes liés au traitement antirétroviral (choix des molécules, toxicité, risque de résistance, adhésion et suivi). Le développement de résistance aux antirétroviraux rend les situations d'échec de plus en plus fréquentes ce qui complique davantage la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Ce manuel est réalisé à la demande de l'office national de la famille et de la population (ONFP) dans le cadre du programme d'appui au partenariat et au renforcement de la riposte à la menace d'extension du VIH/SIDA en Tunisie. Il est destiné aux professionnels de la santé prenant en charge des personnes infectées par le VIH et exerçant aussi bien dans les structures sanitaires publiques que privées. Il a pour objectif d'apporter des informations actualisées sur les données épidémiologiques, les aspects cliniques, le traitement antirétroviral et des infections opportunistes pouvant aider le praticien dans la prise en charge des patients vivant avec le VIH/SIDA.

Ce manuel comporte six principaux chapitres qui traitent successivement :

- Les informations de base sur l'épidémiologie, les aspects cliniques et le diagnostic biologique de l'infection à VIH.
- Les différents aspects de la thérapeutique antirétrovirale.
- Les manifestations cliniques et la prise en charge des principales infections opportunistes.
- Les co-infections VIH et VHB/VHC.
- La vaccination au cours de l'infection à VIH.
- La prévention de l'infection à VIH.

Des tableaux, encadrés et algorithmes permettent de faciliter la lecture du document et l'accès rapide à l'information utile.

Les professionnels de la santé concernés pourront faire de ce manuel un outil de travail utile dans l'exercice médical au quotidien face à un patient infecté par le VIH.

L'infection à VIH, révélée en 1981, réalise actuellement une pandémie, touchant à des degrés variables l'ensemble des pays du monde. Les pays en voie de développement et particulièrement l'Afrique subsaharienne représentent le principal foyer. La transmission sexuelle est le mode le plus fréquent de dissémination du virus. Le SIDA ou syndrome d'immunodépression acquise correspond au stade avancé de l'infection à VIH, caractérisé par une diminution importante de l'immunité cellulaire entraînant des infections opportunistes et des néoplasies à l'origine d'une mortalité importante en l'absence de traitement.

L'infection à VIH est chronique et lentement évolutive. Son histoire naturelle montre que dans la majorité des cas, le délai entre la contamination et la progression vers le stade SIDA est de l'ordre de 7 à 10 ans. Dans un pourcentage faible de patients, la progression de la maladie peut être plus lente ou plus rapide.

La découverte du VIH-1, en 1983, a été rapidement suivie par plusieurs progrès permettant une connaissance des groupes à risque, une meilleure estimation du risque lié à ces différents groupes, une meilleure compréhension du cycle de réplication et de la pathogénie de l'infection ainsi qu'une description plus détaillée des manifestations cliniques.

Les progrès les plus importants, qui ont influencé directement le pronostic de l'infection, sont représentés par l'évolution rapide des concepts thérapeutiques aussi bien dans le traitement des infections opportunistes que dans la thérapie antirétrovirale.

En effet, depuis la mise en évidence de l'activité antirétrovirale de la zidovudine en 1986, des avancées thérapeutiques importantes ont été réalisées dans le contrôle de l'infection à VIH. La décennie 1986-1996, a été marquée par la découverte de molécules antirétrovirales plus puissantes, l'acquisition de nouvelles techniques telles que la quantification de la charge virale plasmatique permettant l'évaluation de l'efficacité des nouvelles molécules, la démonstration d'une activité antivirale plus puissante et d'un bénéfice clinique plus significatif après association d'antirétroviraux [1].

L'utilisation des multithérapies d'antirétroviraux hautement actives, ou «HAART» depuis 1996 a nettement amélioré l'efficacité du traitement de l'infection à VIH. Cette thérapie a permis, par le biais d'une amélioration des fonctions immunitaires, de réduire de façon importante la prévalence des infections opportunistes, de prolonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie [2].

Depuis, de nouveaux problèmes ont surgi tels que l'observance thérapeutique, la résistance et la toxicité à court et à long terme des antirétroviraux. Le clinicien doit en tenir compte au cours de sa pratique quotidienne.

# L'INFECTION A VIH

## 1- L'agent pathogène

Les VIH sont des rétrovirus qui appartiennent au sous-groupe des lentivirus. Ce sont des virus à ARN, enveloppés et fragiles hors de l'organisme humain.

Deux types sont, actuellement, connus le VIH-1 le plus commun et le plus répandu (Europe, Amérique, Asie, Afrique) et le VIH-2 moins répandu (Afrique occidentale, plus rarement Afrique orientale, Europe, Asie et Amérique latine).

Ces virus se caractérisent par la présence d'une enzyme particulière et commune à tous les rétrovirus (lentivirus, oncovirus et spumavirus) qui est la transcriptase inverse. Découverte par Temin en 1970, cette enzyme permet la synthèse à partir d'un fragment d'ARN d'une séquence complémentaire d'ADN puis d'un double fragment circulaire d'ADN qui peut s'intégrer au chromosome cellulaire sous forme de provirus et se comporter comme un gène de la cellule infectée expliquant la période de latence observée lors de l'infection.

Malgré sa grande variabilité génétique, on retrouve sur la molécule d'ARN-VIH-1 trois gènes principaux communs à tous les autres rétrovirus :

- le gène gag : contient l'information pour la synthèse des protéines de capsid ou core (p13, p18, p24). Pour le VIH-2, les protéines internes ont un poids moléculaire légèrement modifié (p12, p16, p26).
- le gène pol : code pour les protéines ou enzymes de réplication, la transcriptase inverse (p65), l'intégrase (p34) et la protéase virale (p12).
- le gène env : code pour les glycoprotéines de l'enveloppe qui dérivent d'un précurseur (la glycoprotéine gp 160) glycosylé et clivé par des enzymes cellulaires en glycoprotéine externe (gp120) et glycoprotéine transmembranaire (gp41) (figure 1). Pour le VIH-2, le précurseur est une gp 140, la glycoprotéine externe est une gp 105 et la glycoprotéine transmembranaire est une gp36.

Le virus VIH-1 est composé de plusieurs sous groupes : M (pour majeur) qui représente plus de 90% des souches VIH-1 isolées dans le monde, O (pour Outlier) qui représente 5 à 8% des souches et N (pour Niger) qui représente 1 à 2% des souches. Cette distinction en sous groupes est surtout importante dans le diagnostic biologique où le poids moléculaire des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe peut varier et entraîner des erreurs de diagnostic par défaut. Le sous groupe M est, actuellement, le seul présent en Tunisie.

Les cellules cibles du virus sont les cellules porteuses à leur surface de la molécule CD4, ayant une haute affinité avec la glycoprotéine de l'enveloppe du VIH, la gp 120. Parmi ces cellules, on retrouve les lymphocytes T CD4+, les monocytes-macrophages, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules de Langerhans cutanées et les cellules microgliales

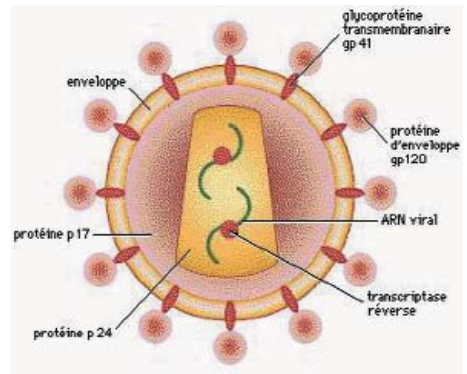


Figure 1 : Structure du VIH



cérébrales [3]. Si la molécule CD4 représente un récepteur de haute affinité pour la glycoprotéine d'enveloppe (gp 120), des récepteurs accessoires ou corécepteurs sont nécessaires à la pénétration du virus dans la cellule hôte. Deux corécepteurs sont identifiés, le CXCR-4 et le CCR-5. Ils sont exprimés par les lymphocytes CD4 et les macrophages et coopèrent avec le récepteur CD4 pour assurer la pénétration du virus dans la cellule. Les virus à tropisme macrophagique, transmis dans 90% des cas par voie sexuelle, utilisent le corécepteur CCR-5 et les virus à tropisme T, le corécepteur CXCR-4. Une mutation ou la délétion d'un allèle au niveau de ces corécepteurs inhibe la pénétration cellulaire des virus expliquant la non progression ou la progression lente de l'infection à long terme.

Le cycle de réplication du virus dans ces cellules se déroule de la façon suivante : Le virus pénètre dans la cellule en se fixant au récepteur CD4, puis synthétise l'ADN proviral à l'aide de la transcriptase inverse. Cet ADN est ensuite intégré dans le génome de la cellule hôte par l'intermédiaire de l'intégrase virale (figure 2). Cette étape est suivie par la transcription de l'ADN proviral en ARN génomique grâce à l'ARN polymérase de la cellule hôte. L'ARN synthétise à l'aide du matériel cytoplasmique les protéines virales qui seront assemblées par la protéase virale en nouvelles particules virales infectieuses susceptibles de pénétrer dans d'autres cellules [3] (figure 2).

En plus de la latence, la deuxième principale caractéristique de ces virus est la diversité génétique qui peut être observée chez un même individu. La grande variabilité génétique des VIH représente l'un des obstacles majeurs à l'élaboration d'un vaccin.

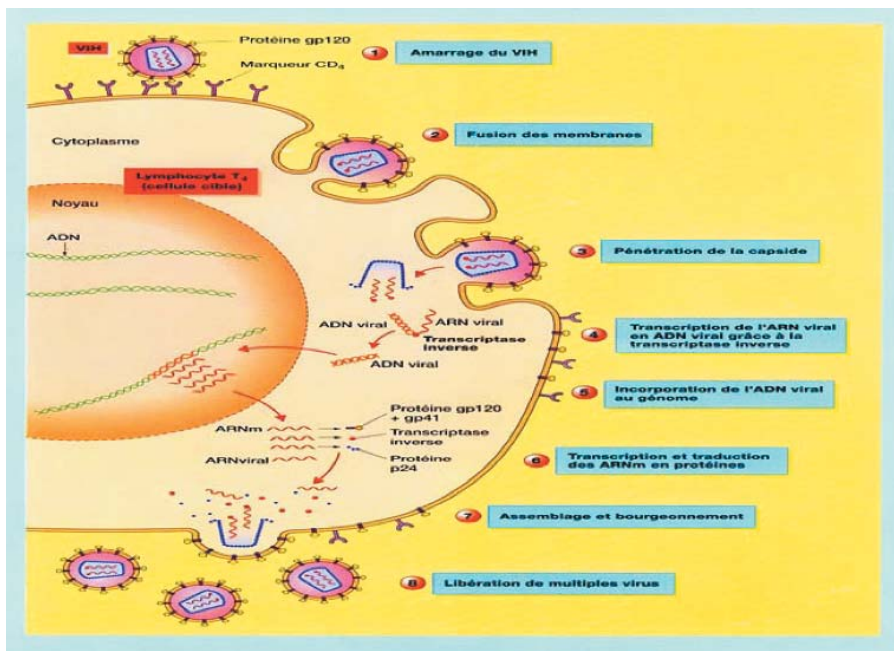


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH

## 2- Epidémiologie

**2.1- Transmission :** Le sang et les sécrétions génitales contiennent le virus en grande quantité. Le facteur déterminant du risque de transmission est la charge virale du produit biologique contaminant, celle-ci étant corrélée au stade de la maladie chez le sujet contaminant. La CVP est élevée en phase de primo-infection et au stade avancé de l'infection. Les trois voies de transmission sont : sexuelle, sanguine et materno-fœtale [4, 5].

**2.1.1- Transmission sexuelle :** Elle est responsable de plus de 90% des contaminations à l'échelle mondiale. Elle s'effectue par les rapports sexuels non protégés (hétérosexuels ou homosexuels) avec une personne contaminée. Le risque de transmission est plus élevé après un rapport non protégé avec un partenaire ayant une CVP élevée (primo-infection ou stade SIDA). Les rapports anaux réceptifs, les lésions génitales (en particulier les IST) et la présence d'un saignement augmentent également le risque de transmission. Les rapports oro-génitaux sont potentiellement contaminants.

### Notion importante :

- Un seul rapport sexuel non protégé avec un partenaire infecté peut être contaminant.

**2.1.2- Transmission par le sang et ses dérivés :** Elle concerne principalement trois groupes de populations : les transfusés, les usagers de drogues par voie intraveineuse et plus rarement les professionnels de santé. Le dépistage sérologique systématique chez les donneurs de sang a considérablement réduit ce mode de transmission. Toutefois, un risque de transmission résiduelle très faible lié à la période de séroconversion persiste d'où l'intérêt d'un interrogatoire complet chez tout donneur de sang à la recherche de facteurs de risque et la destruction de tout don provenant d'une personne suspecte. En Tunisie, aucune transmission par transfusion de sang ou de ses dérivés n'a été notée depuis l'instauration du dépistage systématique sur les dons de sang en 1987 [6]. Les tests de dépistage sont également effectués lors des dons d'organe et de sperme.

Le partage de seringue contaminée par du sang est responsable de la transmission du virus chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

Les contaminations chez les professionnels de santé sont secondaires à une exposition à des produits biologiques contaminés par du sang (projection sur peau lésée ou muqueuse) ou à des accidents par du matériel médico-chirurgical contaminé (blessure, piqûre). Le risque de contamination professionnelle est de l'ordre de 0,32% après une exposition percutanée et 0,03% après une projection sur les muqueuses [7].

**2.1.3- Transmission mère-enfant :** La TME du VIH a lieu surtout en fin de grossesse (un tiers des cas) et autour de l'accouchement (deux tiers des cas). Le risque de transmission par allaitement maternel est bien établi. En l'absence de prévention, le taux de TME pour le VIH-1 est de l'ordre de 15 à 20% en l'absence d'allaitement maternel et de 25 à 48% après allaitement maternel, il est de l'ordre de 1 à 4% pour le VIH-2. La TME est exceptionnelle jusqu'au troisième trimestre de grossesse ce qui rend impossible le diagnostic prénatal. L'âge, le stade de l'infection et l'état immuno-virologique de la mère sont les principaux facteurs prédictifs du risque de TME. Un âge maternel avancé est significativement associé à une augmentation du taux de transmission. Le risque de TME du VIH est plus élevé chez les femmes au stade de SIDA avéré, ayant des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> et/ou une CVP élevée. L'administration

d'antirétroviraux et la césarienne programmée, quand elle est indiquée, permettent de réduire de façon importante le risque de transmission [5, 7, 8].

**2.2- Situation dans le monde :** L'infection à VIH réalise une pandémie touchant à des degrés divers tous les pays du monde. En décembre 2006, l'OMS estime à environ 40 millions le nombre de personnes infectées par le VIH dont 45% de femmes et 5,8% d'enfants de moins de 15 ans. Les pays en voie de développement sont les plus touchés. L'Afrique subsaharienne supporte encore la plus grande partie du fardeau de la pandémie avec 62,5% des personnes infectées, 59% des femmes infectées et 72% de tous les décès liés au SIDA. Le nombre de personnes vivant avec le VIH a également nettement augmenté au cours des dernières années en Asie de l'Est, Europe orientale et Asie centrale.

Le nombre de nouveaux cas pour l'année 2006 est estimé à 4,3 millions. Les jeunes de 15 à 24 ans représentent 40% de toutes les nouvelles infections. La transmission sexuelle reste le mode de contamination le plus fréquent [9].

**2.3- Situation en Tunisie :** La Tunisie est un pays à très faible prévalence pour l'infection à VIH. Le premier cas déclaré remonte à 1985. Au 31 octobre 2007, le nombre de personnes infectées par le VIH s'élève à 1428 cas dont 361 femmes et 73 enfants de moins de 15 ans. Les décès déclarés sont de 428 cas. A partir des 1000 survivants, la prévalence de l'infection à VIH est d'environ 1 cas/10000 habitants. La progression de la maladie est stable depuis des années, la moyenne des nouveaux cas enregistrés chez les Tunisiens ne dépasse pas 70 cas/an. L'infection intéresse surtout l'adulte jeune, la tranche d'âge de 20 à 39 ans est la plus touchée (> 60% des cas) avec une prédominance masculine (3 hommes pour une femme). La transmission hétérosexuelle est prédominante (37% des cas). La transmission secondaire à l'utilisation de drogues par voie intraveineuse est de l'ordre de 28%, tous les cas ont été contaminés lors d'un séjour à l'étranger. La TME est de l'ordre de 5% [10]. L'incidence de la TME du VIH ne dépasse pas les 5 cas/an [6].

### 3- Pathogénie

L'infection à VIH est une infection chronique avec une production constante de virus. Le virus échappe au système immunitaire par ses capacités de variation génétique et son intégration au génome des cellules infectées [4].

Dès la primo-infection, le virus se réplique activement, et apparaissent dans l'organisme des réservoirs viraux qui échappent à la reconnaissance par le système immunitaire.

Le VIH induit chez l'hôte récepteur des réponses immunes spécifiques qui contrôlent partiellement l'infection. L'extrême variabilité du virus chez un même individu impose au système immunitaire une réadaptation constante de la réponse immune, qui diminue avec l'évolution de l'infection, réduit de façon importante les possibilités d'immuno-intervention et de vaccination. Les réponses immunitaires sont :

- Humorales : avec la production d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH. Ces anticorps sont détectés par les techniques sérologiques ELISA et western-Blot. Ils sont la preuve de l'infection à VIH.
- Cellulaires : médiées par les lymphocytes T CD4 (auxillaires ou helper) et CD8 (cytotoxiques) qui représentent l'un des principaux mécanismes de lutte antivirale.

L'apparition d'anticorps anti-VIH et une forte réponse des lymphocytes T CD8 permettent de

contrôler progressivement la virémie. Cependant, le virus reste présent dans les organes lymphoïdes où il continue à se répliquer de manière chronique [4]. Les lymphocytes T, les macrophages, les cellules dendritiques constituent les principaux réservoirs du virus.

En dépit de la réponse immunitaire, la persistance de l'infection et la réplication constante du virus in vivo conduisent à l'émergence et/ou à la sélection de variants viraux qui échappent aux réponses immunes. La charge virale croissante qui en résulte est responsable de la disparition progressive des lymphocytes CD4 par des mécanismes directs (effet cytopathogène du virus) et indirects (destruction par les lymphocytes T cytotoxiques, apoptose, formation de syncytium entre cellules infectées et cellules non infectées). Ainsi, la réplication virale échappe progressivement aux défenses qui lui sont opposées, la charge virale augmente progressivement et poursuit régulièrement son action destructrice jusqu'au stade terminal et à la mort.

Les paramètres qui permettent d'apprécier le stade et l'évolutivité de l'infection à VIH sont la CVP (ARN-VIH) et la numération des lymphocytes CD4.

Sans traitement antirétroviral, la diminution des lymphocytes est en moyenne de 50 CD4/mm<sup>3</sup>/an, conduisant au stade SIDA après une médiane de 10 ans d'évolution. Il existe, cependant, de grandes variations individuelles avec deux profils évolutifs : les progresseurs rapides (progression vers le stade SIDA en 2 à 3 ans) et non progresseurs asymptomatiques à long terme (progression vers le stade SIDA après plus de 10 ans). Dans tous les cas, l'infection à VIH ne peut être éradiquée. Elle est, dans les meilleurs des cas, contrôlée par le traitement antirétroviral. Chez les patients hébergeant le virus et ayant une charge virale plasmatique indétectable, la mise en évidence de l'ADN proviral, à partir des lymphocytes ou des macrophages témoigne de la latence de l'infection.

L'interruption de ce traitement entraîne la reprise, en quelques jours, de la réplication virale et la diminution progressive des lymphocytes CD4. La plupart des infections opportunistes dont la survenue caractérise l'évolution vers le stade SIDA surviennent lorsque le taux des lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

La thérapie antirétrovirale, lorsqu'elle aboutit à la réduction maximale de la réplication virale, entraîne une restauration quantitative et qualitative des lymphocytes CD4 sans restauration suffisante de l'immunité spécifique contre le VIH.

## 4- Diagnostic biologique

### 4.1- Tests sérologiques :

**4.1.1- Méthode immunoenzymatique (ELISA) :** Elle est utilisée en première intention. Elle dépiste la présence d'anticorps sériques spécifiques anti-VIH-1 et éventuellement anti-VIH-2. Le dépistage comporte obligatoirement un double test ELISA par deux méthodes distinctes (2 types d'antigènes différents). Elle a une bonne sensibilité mais peut comporter des faux positifs. Tout test positif en ELISA doit être confirmé par la méthode de référence, le western-blot sur un second prélèvement.

Des tests rapides sur membrane de nitrocellulose (assez spécifiques mais encore insuffisamment sensibles pour détecter des primo-infections) peuvent être utilisés dans certaines situations particulières telles que le dépistage de l'infection à VIH chez la femme enceinte avant le début du travail.

**4.1.2- Western-blot :** Il permet la détection et la lecture des différentes protéines du VIH-1 et/ou du VIH-2 (car il y a un certain nombre de réactions croisées entre eux). La présence d'anticorps contre une protéine donnée est révélée par une réaction immuno-enzymatique qui matérialise la position de la protéine par une bande colorée. Le western-blot doit être pratiqué dans un laboratoire de référence afin d'être correctement interprété. Il est considéré comme positif lorsqu'il existe des anticorps dirigés contre au moins deux glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 (gp41, p120 ou gp160). Si aucune bande correspondante aux protéines du VIH-1 n'est retrouvée, le western blot est négatif. Le diagnostic de l'infection à VIH-2 nécessite un western blot spécifique avec le même critère de positivité (présence d'au moins deux glycoprotéines d'enveloppe du VIH-2). Il est demandé lorsque le western blot VIH-1 est déclaré indéterminé en fonction de l'origine géographique du patient ou du partenaire (séjour en zone d'endémie du VIH-2).

**4.1.3- Interprétation :** Le délai de détection des anticorps après contamination varie de 2 à 12 semaines. Les séroconversions plus de 3 mois après exposition sont exceptionnelles (<1%). Le test ELISA est effectué en première intention. C'est un test de dépistage très sensible mais de spécificité imparfaite. En Tunisie, le diagnostic repose sur un premier test ELISA de 4ème génération (le plus sensible) qui détecte l'antigène p24 et les premiers anticorps, anti-VIH-1 et éventuellement anti-VIH-2, environ 15 à 18 jours après le contage.

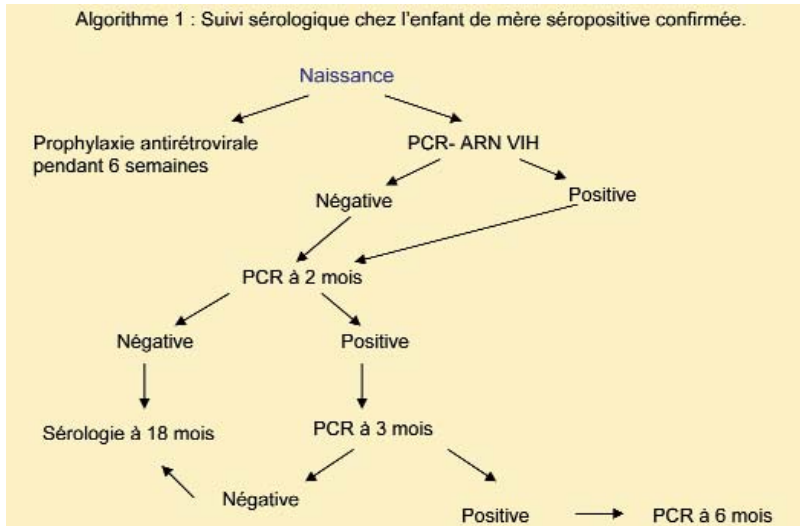
En cas de positivité de deux tests ELISA, le diagnostic de l'infection doit être confirmé par un test en western blot sur un deuxième prélèvement. Il ne faut jamais annoncer la séropositivité à un malade uniquement sur la base du résultat du test ELISA, il faut toujours attendre la confirmation par du western blot.

En cas de négativité du test ELISA, il faut le répéter 3 mois après en présence de facteurs de risque ou d'une exposition récente à un risque.

En cas de primo-infection ou de situation à risque dûment datée, on peut détecter le virus pendant la phase sérologiquement « muette », par la recherche d'ARN viral plasmatique (positive au 10ème jour de contamination) ou par l'antigénémie p24 (positive entre le 12ème et 26ème jour) [2].

Chez l'enfant, les anticorps maternels peuvent persister jusqu'à l'âge de 15 à 18 mois. En l'absence de test de détection des Ig M, le diagnostic de l'infection à la naissance ne peut être sérologique. Il repose sur l'isolement du virus ou la mise en évidence du virus par biologie moléculaire (ADN cellulaire ou ARN plasmatique). En Tunisie, la recherche du virus par PCR-ADN à partir des cellules sanguines n'est pas encore disponible, la détection de l'ARN-VIH plasmatique est la technique la plus couramment utilisée. La recherche du virus par PCR est pratiquée à la naissance puis répétée à 1 mois, 2 mois, 3 mois et éventuellement à 6 mois, date à laquelle, en l'absence d'allaitement maternel, la totalité des enfants infectés est diagnostiquée [8]. Chez le nouveau-né n'ayant pas reçu de traitement préventif, une positivité dès la naissance traduit une transmission in utero [3]. En cas de contamination tardive en péripartum, le premier prélèvement est négatif [3]. Une multithérapie prophylactique est susceptible d'inhiber la réplication du virus transmis à l'enfant et de retarder le diagnostic. En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de refaire le test dans les trois mois qui suivent son arrêt. Pour affirmer le diagnostic d'une infection à VIH, il est nécessaire d'avoir deux prélèvements positifs en PCR quelle que soit la technique utilisée et le moment du prélèvement (algorithme 1). Après l'âge de 18 mois, le diagnostic de l'infection à VIH est sérologique.

● **Erreur à éviter** : Annoncer une séropositivité non confirmée par western blot.



#### Diagnostic de l'infection à VIH

- Chez l'adulte : positivité d'un test de dépistage (ELISA) et d'un test de confirmation (western- blot).
- Chez l'enfant :
  - Avant l'âge de 18 mois : positivité de deux prélèvements en PCR
  - Après l'âge de 18 mois : sérologique (rejoint celui de l'adulte)

## 4.2- Marqueurs immuno-virologiques

**4.2.1- Numération des lymphocytes CD4** : Les lymphocytes CD4 sont la principale cible du VIH. Leur numération repose sur deux techniques, l'immunofluorescence et la cytométrie en flux. La technique la plus utilisée en Tunisie est la cytométrie en flux. La valeur normale des lymphocytes CD4 varie de 600 à 1200 /mm<sup>3</sup> (30 à 50% des lymphocytes circulants).

Le taux des lymphocytes CD4 est un marqueur du niveau d'immunodépression et du risque de survenue d'infections opportunistes.

**4.2.2 – Mesure de la charge virale** : Elle correspond à la mesure du nombre de particules d'ARN VIH-1 circulantes (charge virale plasmatique), témoin de la réplication virale. La quantification de la CVP, mesurée en copies/ml, fait appel à 3 techniques : RT-PCR conventionnelle et/ou en temps réel, la NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) et l'ADN branché. Les deux premières techniques détectent l'ARN viral, la troisième technique détecte l'ADN. Les seuils actuels de détection varient de 20 à 50 copies/ml, en dessous desquels la CVP est dite indétectable [3, 4]. En Tunisie, la quantification de la CVP repose sur la technique NASBA avec un seuil de détection de 25 copies/ml.

La CVP est le marqueur le plus étroitement associé à une progression clinique. Chez les patients traités, la diminution de la CVP est significativement associée à une diminution du risque de progression clinique [3].

### **La CVP est considérée comme :**

- **Faible** : si elle est inférieure à 30000 copies/ml.
- **Moyenne** : si elle est comprise entre 30000 et 100000 copies/ml.
- **Elevée** : si elle est supérieure à 100000 copies/ml.

#### **Points essentiels :**

- Le taux des lymphocytes CD4 est un marqueur du niveau d'immunodépression et du risque de survenue d'infections opportunistes.
- Le niveau de la charge virale plasmatique est un élément prédictif important de la progression clinique.
- La charge virale plasmatique est un élément fondamental de la surveillance thérapeutique.

## **5- Aspects cliniques**

**5.1- La primo-infection :** Elle se caractérise par une phase de réplication virale intense, associée à une dissémination virale rapide et à des altérations précoces du système immunitaire. Elle s'accompagne dans 30 à 50% des cas de symptômes survenant 10 à 15 jours (5-30 jours) après la contamination et disparaissent spontanément en quelques semaines. La symptomatologie clinique peu spécifique et variable réalise un syndrome viral aigu ou un syndrome mononucléosique comportant des symptômes diversement associés : fièvre, adénopathies, arthro-myalgies, éruption cutanée, dysphagie, ulcérations buccales ou génitales, plus rarement des manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhée) ou neurologiques (méningite, encéphalite, paralysie faciale, neuropathie périphérique). Biologiquement, on observe une leucopénie puis un syndrome mononucléosique avec présence de grands lymphocytes hyperbasophiles et hyperlymphocytose liée à une augmentation des lymphocytes CD8 contre une diminution des lymphocytes CD4. Une thrombopénie est notée dans 75% des cas et une augmentation modérée des transaminases dans 50% des cas. Les facteurs prédictifs de progression clinique sont liés à la présence de manifestations neurologiques, la durée des symptômes (> 15 jours) et au statut immuno-virologique au moment de la primo-infection. Un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 500/mm<sup>3</sup> est associé à un risque important de progression (77%) [2, 11].

#### **Notion importante :**

- Chez un sujet récemment exposé à un risque d'infection à VIH, l'association fièvre + éruption maculo-papuleuse + ulcérations cutanéomuqueuses est très évocatrice d'une primo-infection.

**5.2- La phase asymptomatique :** C'est une phase d'infection chronique « cliniquement latente » mais « biologiquement active » avec une réplication virale importante. On observe, dans 20 à 50% des cas, un syndrome de « lymphadénopathie généralisée persistante » se présentant sous forme d'adénopathies en général symétriques, situées le plus fréquemment dans les régions cervicales, axillaires, sous-maxillaires ou occipitales. Histologiquement, il s'agit d'une hyperplasie folliculaire bénigne non spécifique. Cette forme clinique n'a pas de valeur pronostique péjorative.



Spontanément, la diminution des lymphocytes CD4 est en moyenne de 50/mm3/an (30 à 100/mm3), conduisant au stade SIDA après en moyenne 10 ans d'évolution.

5.3 - Les formes symptomatiques mineures

**5.3.1 - Manifestations cutanées ou muqueuses :** Elles comprennent des infections d'origine fongique ou virale dont l'apparition, sans facteur favorisant connu, nécessite la recherche d'une infection à VIH. Il peut s'agir de :

- Dermite séborrhéique de la face, du cuir chevelu plus rarement du torse.
- Prurigo d'évolution chronique ou récidivante, folliculites.
- Zona, verrues, condylomes, molluscum contagiosum.
- Candidose buccale ou génitale.
- Leucoplasie chevelue des bords latéraux de la langue (lésion due à Epstein Barr Virus).

**5.3.2 - Manifestations hématologiques :** Il s'agit habituellement de thrombopénie, d'anémie et de leucopénie en général asymptomatiques.

**5.3.3 - Symptômes constitutionnels :** Ils témoignent d'une progression de l'infection virale avec une baisse importante des lymphocytes CD4 et une élévation de la CVP (figure 3). Ces symptômes comprennent une altération de l'état général, une fièvre modérée mais persistante, des sueurs nocturnes abondantes, une perte de poids supérieure à 10% du poids habituel et une diarrhée se prolongeant au-delà d'un mois.

**5.4 - Le stade SIDA :** Il correspond au stade évolué de l'infection à VIH, défini par la survenue de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées à la déplétion profonde de l'immunité cellulaire (tableau 1).

Tableau 1 : Stade de la maladie (CDC 1993)

Nombre de lymphocytes CD4 +	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatiques, primo-infection ou adénopathies diffuses chroniques	(B) symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
≥ 500/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200 - 499/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
< 200/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

**Catégorie A :** un ou plusieurs des critères ci-dessus, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C : infection à VIH asymptomatique ; lymphadénopathie persistante généralisée (PGL) ; primo-infection symptomatique.

**Catégorie B :** manifestations cliniques (liste non limitative) ne faisant pas partie de la catégorie C: angiomatose bacillaire ; candidose oropharyngée ; candidose vaginale persistante, fréquente ou répondant mal au traitement ; dysplasie du col (modérée ou grave) ou carcinome in situ ; syndrome constitutionnel : fièvre > 38,5°C ou diarrhée > 1 mois ; leucoplasie chevelue de la langue ; zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome ; purpura thrombocytopénique idiopathique ; salpingite en particulier si compliquée d'abcès tubo-ovariens ; neuropathie périphérique.

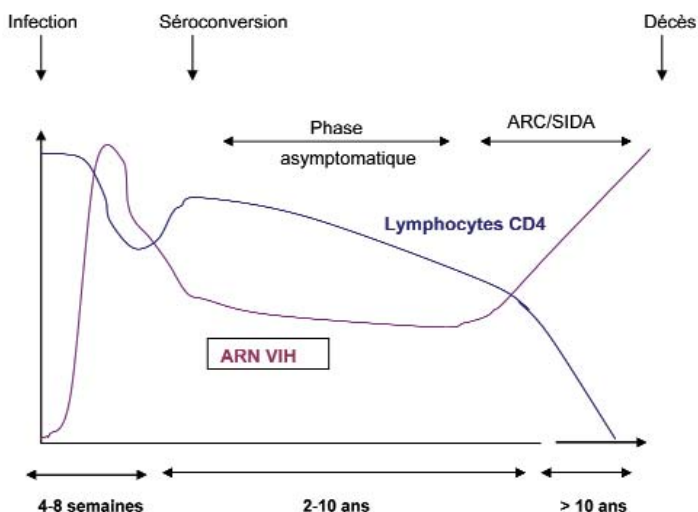
**Catégorie C :** correspondant à la définition du SIDA : candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire ; candidose de l'œsophage ; cancer invasif du col ; coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire ; cryptococcose extrapulmonaire ; cryptosporidiose intestinale > 1 mois ;



infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions) ; rétinite à CMV (avec perte de la vision) ; encéphalopathie au VIH ; infection herpétique cutanée avec ulcères chroniques > 1 mois ou bronchique, pulmonaire ou oesophagienne ; histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire ; isosporidose intestinale chronique > 1 mois ; maladie de Kaposi ; lymphome de Burkitt ou immunoblastique ; lymphome cérébral primitif ; infection à *Mycobacterium avium* ou *Kansasii* disséminée ou extrapulmonaire ; infection à *Mycobacterium tuberculosis* quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) ; infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire ; pneumonie à *Pneumocystis carinii* ; pneumopathie bactérienne récurrente ; leuco-encéphalopathie multifocale progressive ; septicémie à salmonelle non typhi récurrente ; toxoplasmose cérébrale ; syndrome cachectique dû au VIH.

Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C.

Figure 3 : Evolution générale de l'infection à VIH (CVP et lymphocytes CD4)



## 5.5 – Formes particulières :

**5.5.1 – Infection de l'enfant :** Dans les pays développés, le dépistage et la prise en charge optimale des femmes enceintes ont permis une réduction importante du nombre d'enfants infectés par le VIH à la naissance. La situation est totalement différente dans les pays à faibles ressources où le manque de dépistage, les difficultés d'accès aux soins et le manque d'antirétroviraux sont les principaux obstacles à une prévention optimale [7, 8]. En Tunisie, l'infection à VIH chez l'enfant est rare avec actuellement 73 enfants infectés et une incidence annuelle ne dépassant pas les 5 cas.

En l'absence de traitement, 30% des enfants infectés au cours de la période périnatale passent au stade SIDA dans l'année suivant leur naissance, les autres présenteront un SIDA dans leur jeune âge. La principale particularité de l'infection pédiatrique réside dans l'existence de deux profils évolutifs différents [7, 8, 11] (Encadré 1). La détection du virus par culture ou PCR durant

la première semaine de vie ou une antigénémie p24 positive à la naissance se sont révélées être associées à un risque important de développer une forme aiguë et sévère de l'infection à VIH [12].

Encadré 1 : Evolution de l'infection VIH de l'enfant

### **1-Evolution précocement sévère**

- Contamination in utero majoritaire.
- Délai d'apparition du SIDA : 3 à 15 mois.
- Infections opportunistes et/ou bactériennes.
- Encéphalopathie : 70 à 80%.
- Survie moyenne : moins de 10% à 5 ans, en l'absence de traitement antirétroviral.

### **2- Evolution lentement progressive**

- Contamination per partum majoritaire.
- Délai d'apparition du SIDA : 2 ans, à plus de 10 ans.
- Infections bactériennes fréquentes.
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde, parotidite.
- Troubles du comportement, retard cognitif possible (10 à 20%).
- Survie moyenne : 95% à 5 ans, en l'absence de traitement antirétroviral.

**5.5.1.1- Forme rapidement évolutive :** En l'absence de traitement, elle concerne environ 15 à 20% des enfants infectés [7, 11]. Elle se caractérise par la constitution, en quelques mois, d'un déficit immunitaire sévère qui touche l'immunité cellulaire et humorale. Les premiers symptômes, notés entre 1 et 3 mois, sont une hépato-splénomégalie ou des adénopathies, notamment axillaires [7]. La présence de ces symptômes est significativement corrélée à la survenue de manifestations de grade C [13] (Encadré 2). Les infections opportunistes sont précoces, voire inaugurales (le plus souvent, candidose oesophagienne ou pneumocystose pulmonaire). La complication spécifique de cette forme est l'encéphalopathie à VIH qui se caractérise par une hypotonie axiale, un syndrome pyramidal diffus avec hypertonie des membres d'apparition progressive, arrêt et perte des acquisitions psychomotrices. Les premiers signes apparaissent avant 18 mois dans 90% des cas, le plus souvent entre 6 et 12 mois. En l'absence de traitement antirétroviral, les signes neurologiques s'aggravent progressivement. La TDM cérébrale peut montrer trois types d'images : des calcifications des noyaux gris centraux, des hypodensités de la substance blanche et un élargissement excessif des espaces sous-arachnoïdiens et des ventricules. Les anomalies les plus fréquentes en IRM sont localisées à la substance blanche et consistent en de larges zones d'hypersignal sur les images pondérées en T2. Des images d'atrophie cérébrale ont été observées.

Certains facteurs sont associés à l'apparition d'une forme précoce et sévère :

- L'évolutivité de la maladie maternelle.
- La détection dès la naissance du virus qui signe une contamination in utero.
- Le degré élevé de répllication virale initiale (CVP très élevée).
- La décroissance rapide, en quelques semaines, des lymphocytes CD4.
- La co-infection par le CMV.

En l'absence de traitement, le pronostic est sévère. Le décès survient en général avant l'âge de 4 à 5 ans. L'influence du traitement maternel sur la survenue de formes précoces et sévères n'est pas claire [7, 11].

**5.5.1.2- Forme lentement évolutive :** Chez 80 à 85% des enfants infectés, les perturbations immunitaires significatives n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution. Le risque cumulatif de SIDA est de l'ordre de 4 à 5% par an [11]. Les complications infectieuses suivent la lente dégradation du statut immunitaire : les infections bactériennes, ORL ou bronchiques, sont observées dans un premier temps, puis lorsque le taux des lymphocytes CD4 est effondré, surviennent des infections opportunistes identiques à celles de l'adulte. Dans cette forme évolutive, on peut observer des atteintes viscérales non infectieuses telles que pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP), néphropathie ou cardiopathie ainsi que la pathologie tumorale lymphomateuse. L'atteinte neurologique est plus rare : troubles cognitifs, syndrome psychiatrique et syndrome pseudo-parkinsonien [7, 13]. La progression en terme de mortalité et morbidité est similaire, à long terme, à celle des adultes infectés par le VIH.

Encadré 2 : Classification de l'infection à VIH chez l'enfant (OMS)

#### **Stade clinique I**

- 1- Asymptomatique.
- 2- Lymphadénopathie généralisée.

#### **Stade clinique II**

- 3- Diarrhée chronique d'une durée > 30 jours en l'absence d'étiologie connue.
- 4- Episodes de candidose récurrents ou persistants en dehors de la période néonatale.
- 5- Perte de poids ou incapacité à guérir en l'absence d'étiologie connue.
- 6- Fièvre persistante d'une durée > 30 jours en l'absence d'étiologie connue.
- 7- Infections bactériennes graves récurrentes autres que la septicémie ou la méningite (ex.: ostéomyélite, pneumonie bactérienne, abcès).

#### **Stade clinique III**

- 8- Infections opportunistes définissant le SIDA.
- 9- Grave incapacité à se développer (« émaciation ») en l'absence d'une étiologie connue (\*).
- 10- Encéphalopathie progressive.
- 11- Malignité.
- 12- Septicémie ou méningite récurrente.

(\*) Perte de poids persistante supérieure à 10 % du poids de base ou inférieure au 5ème centile du poids en fonction du tableau des tailles constatées à la suite de 2 séries de mesures consécutives, avec plus d'un mois d'écart, en l'absence d'une autre étiologie ou d'une maladie intercurrente.

**5.5.2 – Infection à VIH-2 :** L'épidémie de l'infection à VIH-2 prédomine en Afrique de l'Ouest et centrale. La variabilité génétique du VIH-2 est plus faible. Le risque de transmission sexuelle et de la TME est nettement plus faible que le VIH-1. En l'absence de traitement antirétroviral, le potentiel évolutif de l'infection à VIH-2 est plus lent que celui du VIH-1 avec une progression plus faible vers le stade SIDA [3, 14]. Pour un taux de lymphocytes CD4 comparable, la CVP est plus faible [3]. Les infections opportunistes et les néoplasies, habituellement rapportées au cours de l'infection à VIH-1, peuvent s'observer. Le pronostic de l'infection à VIH-2 est considéré comme meilleur [14].

# THERAPIE ANTIRETROVIRALE

## 1- Antirétroviraux

L'arsenal thérapeutique de l'infection à VIH comprend actuellement 5 classes thérapeutiques :

- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
- Les inhibiteurs de protéase.
- Les inhibiteurs de fusion.
- Les inhibiteurs de l'intégrase.

**1.1- Antirétroviraux :** Les antirétroviraux, actuellement, les plus prescrits appartiennent à trois classes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de protéase (IP). Les principales données concernant les différentes classes d'antirétroviraux figurent sur les tableaux 2, 3, 4 et 5 [5, 7, 8, 14,15].

### 1.1.1- Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Ils sont actifs sur les VIH-1 et VIH-2. Les inhibiteurs nucléosidiques doivent être transformés en dérivés triphosphorylés sous l'effet de kinases intracellulaires pour exercer leur activité inhibitrice. Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique, il se distingue des inhibiteurs nucléosidiques par le fait qu'il est déjà phosphorylé et ne devient actif qu'après seulement deux phosphorylations intracellulaires. La biodisponibilité des INTI est en général bonne. La prise de repas n'influence la biodisponibilité des INTI, sauf pour la ddl qui doit être prise à jeun (la prise d'un repas diminue sa biodisponibilité) alors que le ténofovir doit être pris au cours d'un repas dans le but d'augmenter sa biodisponibilité. Les INTI sont éliminés dans les urines sous forme inchangée sauf pour l'AZT et l'ABC qui sont en partie glucuronoconjugués et la ddl éliminée en partie en hypoxanthine. Une adaptation des posologies est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Tous les INTI, sauf l'AZT et la d4T, ont une longue demi-vie intracellulaire leur permettant d'être administrés en une prise par jour.

Outre leur activité sur le VIH, la lamivudine, l'emtracitabine et le ténofovir inhibent également la réplication du virus de l'hépatite B et pourraient être des molécules intéressantes dans les co-infections VIH-VHB.

Les INTI disponibles en Tunisie sont l'AZT, 3TC, ddl, ABC, et d4T. La zalcitabine ou ddC n'est plus disponible en Tunisie.

**1.1.2- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :** Ils sont représentés par deux molécules, l'efavirenz et la névirapine, toutes les deux disponibles en Tunisie. Ils se caractérisent par une demi-vie longue (> 25 heures), un métabolisme faisant intervenir les cytochromes P450 (CYP) et leurs propriétés inductrices enzymatiques. La prise de repas n'influence pas la biodisponibilité des INNTI. Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI.

**1.1.3- Les inhibiteurs de protéase (IP) :** Ils se caractérisent par une demi-vie courte (1 à 6 heures) et une biodisponibilité plus faible que les INTI et les INNTI. La principale voie d'élimination des IP est biliaire sauf pour l'IDV qui est en partie éliminée par voie urinaire.

Le fosamprénavir est la prodrogue de l'amprénavir, il est hydrolysé en amprénavir pendant l'absorption digestive. Les molécules les plus récentes, fosamprénavir et atazanavir, non encore disponibles en Tunisie, se caractérisent par une demi-vie plasmatique plus longue permettant une prise unique journalière.

Les IP sont métabolisés dans l'intestin puis par les cytochromes CYP3A. Le ritonavir est un des inhibiteurs le plus puissant du CYP3A. L'utilisation des IP/r diminue les conséquences de l'effet inducteur et améliore les paramètres pharmacocinétiques permettant de réduire le nombre de prises par jour et d'obtenir des concentrations résiduelles supérieures aux CI90 des virus sensibles.

La prise de repas augmente la biodisponibilité du LPV/r, atazanavir et ritonavir mais diminue celle de l'IDV qui doit être prise en dehors des repas. L'alimentation ne modifie pas de façon significative l'absorption de l'amprénavir et le fosamprénavir.

Les IP disponibles en Tunisie sont l'indinavir, le ritonavir et l'association lopinavir/ritonavir. Le nelfinavir n'est plus disponible.

**1.1.4- Les inhibiteurs de fusion :** Ils sont représentés par une seule molécule, l'enfuvirtide ou T-20 (Fuzeon)<sup>®</sup>, qui n'est active que sur le VIH-1. Cette molécule est administrée par voie sous cutanée. Elle n'est pas encore disponible en Tunisie.

**1.1.5- Les inhibiteurs de l'intégrase :** Cette classe d'antirétroviraux, en cours de développement, agit sur une enzyme particulière du VIH, l'intégrase, et bloque l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire. La seule molécule, actuellement, commercialisée est le raltégravir (Isentress)<sup>®</sup> qui s'administre par voie orale (1 comprimé à 400 mg, 2 fois/jour) et qui s'est montrée efficace chez les patients prétraités. Elle est indiquée chez les patients prétraités en situation d'échec virologique [16].

Tableau 2 : Les inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase inverse

DCI Nom Commercial	Présentation	BD*	Demi-vie	Posologie journalière Enfant	Posologie journalière Adulte
Zidovudine <sup>(1)</sup> Retrovir ®	Cp 100 mg, et 300 mg Sol buv 1 ml = 10 mg Amp inject 200 mg/20ml	60-70%	P* : 1-2 heures IC* : 3-5 heures	90-180 mg/m <sup>2</sup> x 2 à 4 15 – 20 mg/kg	300 mg x 2
Didanosine Videx ®	Gél 100 mg, 200 mg et 400 mg Cp dispersible 100 mg Sol buv 20 mg/ml	40%	P : 0,5 heure IC : 25-40 heures	100 mg/m <sup>2</sup> x 2 à jeun 200 mg/m <sup>2</sup> en 1 prise 10 mg/kg	400 mg x 1
Stavudine Zerit ®	Capsules 40 mg Sol buv 1 mg/ml	80-85%	P : 1-1,5 heure IC : 3-5 heures	< 30 kg : 1 mg/kg x 2 > 30 kg : 30 mg x 2	< 60 kg : 30 mg x 2 > 60 kg : 40 mg x 2
Lamivudine <sup>(2)</sup> Epivir ®	Cp 150 mg Sol buv 10 mg/ml	80-85%	P : 2-3 heures IC : 10-15 heures	4 mg/kg x 2 (sans dépasser la dose de journalière de 300 mg)	150 mg x 2 ou 300 mg en 1 prise
Abacavir <sup>(3)</sup> Ziagen ®	Cp 300 mg Sol buv : 20 mg/ml	75-83%	P : 0,8-1,5 heures IC : 21 heures	8 mg/kg x 2 (sans dépasser la dose de journalière de 600 mg)	300 mg x 2
Emtricitabine Emtriva ®	Gél 200 mg	93%	P : 10 heures		200 mg
Ténofovir <sup>(4, 5)</sup> Viread ®	Cp 300 mg	41%	P : 10-14 heures IC : 50 heures		300 mg

\* Molécules disponibles en Tunisie ■ Molécules non disponibles en Tunisie.

\*BD : Biodisponibilité, P : plasmatique, IC : intracellulaire.

(1) Association de zidovudine (300 mg) + Abacavir (300 mg) + lamivudine (150 mg) : Trizivir ®

(2) Association de zidovudine (300 mg) + lamivudine (150 mg) : Combivir ®

(3) Association de Abacavir (600 mg) + lamivudine (300 mg) : Kivexa ®

(4) Association de Ténofovir (300 mg) + Emtricitabine (200 mg) : Truvada ®

(5) Association de Ténofovir (300 mg) + Emtricitabine (200 mg) + Efavirenz (600 mg) : Atripla ®

Tableau 3 : Les inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase inverse

DCI Nom commercial	Présentation	BD	Demi-vie plasmatique	Posologie journalière Enfant	Posologie journalière Adulte
Efavirenz Stocrin®	Cp 200 mg et 600 mg Sol buv 30 mg/ml	80%	40-55 heures	10 – 15 kg : 200 mg 15 – 20 kg : 250 mg 20 – 25 kg : 300 mg 25 – 32,5 kg : 350 mg 32,5 – 40 kg : 400 mg 40 kg : 600 mg	600 mg au coucher
Névirapine Viramune®	Gél 200 mg Susp. buv à 10 mg/ml	90%	25-30 heures	< 8 ans : 4 mg/kg pendant 14 jours puis 7 mg/kg x 2 > 8 ans : 4 mg/kg pendant 14 jours puis 4 mg/kg x 2	200 mg/j pendant 14 jours puis 200 mg x 2/j

■ Molécules disponibles en Tunisie

Tableau 4 : Les inhibiteurs de protéase

DCI Nom commercial	Présentation	BD	demi-vie plasmatique	Posologie journalière Enfant	Posologie journalière Adulte
Indinavir Crixivan®	Gél 400 mg Gél 200 mg	60-65%	P : 1-2 heures	500 mg/m <sup>2</sup> x 3 à jeun	- 800 mg x 3 à jeun - 400-600 mg x 2 en cas d'association à 100 mg x 2 de ritonavir - 1000 mg x 3 en cas de co-prescription d'efavirenz
Nelfinavir Viracept®	Gél 250 mg Sol buv 50 mg/g	60-80%	P : 5-7 heures	25-30 mg/kg x 3	750 mg x 3
Ritonavir Norvir®	Capsule 100 mg Sol buv 80 mg/ml	60-75%	P : 3-5 heures	250 à 350 mg/m <sup>2</sup> x 2 (sans dépasser 600 mg x 2)	600 mg x 2
Saquinavir Invirase® Fortovase®	Invirase® Capsule dure 200 mg  Fortovase® Capsule dure 200 mg	< 10%  30%	P : 1-2 heures		Invirase® : 600 mg x3 ou 1000 mg x 2 en cas d'association à 100 mg x 2 de ritonavir  Fortovase® : 1200 mg x 3
Lopinavir/Ritonavir Kaletra®	Cp 133/33 mg Sol buv 400 mg + 100 mg/5ml	70%	P : 3-6 heures	230/57,5 mg/m <sup>2</sup> X 2 (sans dépasser 400/100 mg x 2)	400 mg/100mg x 2
Amprénavir Agénérase®	Cp 150 mg Sol buv 15 mg/ml	86-90%	P : 7-10 heures	17 mg/kg x 3 (sans dépasser 2800 mg)	- 1200 mg x 2 - 600 mg x 2 en cas d'association à 100 mg x 2 de ritonavir
Fosamprénavir Telzir®	Cp 700 mg	86-90%	P : 7-10 heures		700 mg toujours associé à 100 mg x 2 de ritonavir
Atazanavir Reyataz®	Gél 150 mg Gél 200 mg	ND*	P : 7 heures		- 300 mg associé à 100 mg de ritonavir - 400 mg en cas de co-prescription d'efavirenz

■ Molécules disponibles en Tunisie ■ Molécules non disponibles en Tunisie \* Non déterminée

Tableau 5 : Les inhibiteurs de fusion

DCI Nom commercial	Présentation	BD	Demi-vie plasmatique	Posologie journalière Adulte
Enfuvirtide Fuzeon®	Ampoule pour préparation injectable de 90 mg dans 1 ml	70%	3,8 heures	90 mg x 2 par voie sous cutanée

■ Molécule non disponible en Tunisie.

**1.2- Toxicité :** Le profil de toxicité des antirétroviraux est variable selon la classe thérapeutique et même au sein de la même classe. Si le profil de toxicité des INTI est très variable d'une molécule à l'autre, celui des INNTI est dominé par la toxicité neurologique (efavirenz), cutanée et hépatique. Parmi les INTI, la stavudine ou d4T présente le profil de toxicité le plus défavorable avec un risque important de lipoatrophie, neuropathie périphérique, augmentation des transaminases et acidose lactique. L'abacavir expose au risque d'éruption cutanée liée à une réaction d'hypersensibilité retardée. Les personnes possédant l'allèle HLA-B\*5701 au niveau de l'ADN de leurs cellules ont un risque majoré de faire une réaction d'hypersensibilité retardée à l'abacavir. La présence de l'allèle HLA-B\*5701 contre indique la prescription de l'abacavir.

La toxicité des IP est dominée par les troubles digestifs et métaboliques : troubles des métabolismes lipidique et glucidique, lipodystrophie. L'atazanavir présente l'avantage de ne pas entraîner d'augmentation du LDL-cholestérol et des triglycérides. Certaines IP présentent un risque de saignement chez l'hémophile (indinavir, saquinavir, ritonavir, amprénavir). Les principaux effets indésirables du raltégravir sont digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), neurologiques (troubles du sommeil) et cutanées (éruption).

Certains effets indésirables sont peu sévères et transitoires. D'autres effets nécessitent une surveillance clinique et biologique régulière et imposent dans certaines situations un arrêt du traitement. L'information simple et explicite du patient sur la nature et le caractère des principaux effets indésirables est essentielle. Les principaux effets indésirables des antirétroviraux et les précautions à prendre figurent sur le tableau 6.



Tableau 6 : Toxicité des antirétroviraux

	DCI Nom Commercial	Toxicité	Précautions à prendre
I N T I	Zidovudine (AZT) Retrovir ®	Anémie macrocytaire, neutropénie. Nausées, céphalée, asthénie. Myalgies, troubles du sommeil. Acidose lactique. Lipoatrophie	NFS tous les 15 jours pendant 2 mois puis une fois par mois. Surveillance CPK si myalgies. Arrêt si Hb < 8 g/100ml et PNN < 750/mm <sup>3</sup> . Surveillance en cas d'association de médicaments myélo- ou néphrotoxiques.
	Didanosine (ddI) Videx ®	Pancréatite, neuropathie périphérique, nausée, vomissement, diarrhée. Hyperuricémie, augmentation des transaminases, acidose lactique.	Surveillance amylasémie et transaminases. Arrêt si amylasémie > 2N ou hypertriglycéridémie > 7 g/l.
	Stavudine (d4T) Zérit ®	Neuropathie périphérique, augmentation des transaminases, acidose lactique, lipoatrophie	Eviter l'association à des médicaments neurotoxiques
	Lamivudine (3TC) Epivir ®	Nausées, céphalée, asthénie. Myélotoxicité avec AZT, acidose lactique.	Surveillance NFS. Adaptation posologique si insuffisance rénale.
	Abacavir Ziagen ®	Réaction d'hypersensibilité (5%), fièvre, acidose lactique.	Surveillance protéinurie, créatininémie, phosphorémie. Ne pas réintroduire si hypersensibilité.
	Emtricitabine Emtriva ®	Discrète pigmentation des paumes et des plantes	
	Ténofovir Viread ®	Risque d'insuffisance rénale en cas d'altération préalable de la fonction rénale ou d'association à des médicaments néphrotoxiques	Surveillance de la fonction rénale
I N T I	Efavirenz Stocrin®	Eruption cutanée (10- 20%) parfois sévère. Troubles neuropsychiques transitoires (50 %). Augmentation des transaminases.	Surveillance transaminases. Interactions médicamenteuses : rifampicine, clarithromycine et IP. Contre indication : insuffisance hépatique sévère.
	Névirapine Viramune®	Eruption cutanée parfois sévère. Hépatite. Fièvre, nausées. Augmentation des transaminases. Acidose lactique.	Surveillance transaminases. Interactions médicamenteuses : rifampicine, clarithromycine, kétoconazole, contraceptifs oraux et IP.
I P	Indinavir Crixivan®	Lithiase des voies urinaires, lipodystrophie. Augmentation des triglycérides, cholestérol, uricémie, CPK, transaminases et bilirubine. Insulino-résistance (diabète), anémie hémolytique. Céphalée, vertiges. Hématome chez l'hémophile.	Surveillance transaminases, triglycérides, cholestérol, bilirubine, glycémie, uricémie, CPK.
	Nelfinavir Viracept®	Troubles digestifs (diarrhée)	
	Ritonavir Norvir®	Diarrhée, nausée, asthénie, prurit. Paresthésies péri buccales. Augmentation des transaminases et triglycérides, lipodystrophie. Hématome chez l'hémophile.	Surveillance transaminases, triglycérides.
	Saquinavir Invirase ® Fortovase ®	Troubles digestifs, hématome chez l'hémophile.	Surveillance transaminases, triglycérides, cholestérol, glycémie. Contre indication : allergie et insuffisance hépatique sévère.
	Lopinavir/ritonavir Kaletra®	Diarrhée, nausée, éruption. Lipodystrophie. Augmentation des transaminases et triglycérides.	Surveillance transaminases, triglycérides.
	Amprénavir Agénérase ®	Troubles digestifs, éruption, paresthésies péri buccales, risque d'hémorragies chez les hémophiles	Surveillance NFS, transaminases, triglycérides, cholestérol, glycémie. Contre indication : allergie
	Atazanavir Reyataz ®	Hyperbilirubinémie parfois associée à un ictère (7%) réversible à l'arrêt du traitement	Surveillance transaminases et bilirubine. Contre indication : allergie et insuffisance hépatique modérée ou sévère.

**1.3- Résistance :** Les antirétroviraux, actuellement, disponibles en Tunisie ont comme cible la transcriptase inverse et la protéase. La résistance est liée à l'apparition de mutations dans les gènes viraux codant pour ces deux enzymes qui, ainsi modifiées, deviennent insensibles aux antirétroviraux concernés.

La dynamique de la réplication virale fait que des erreurs d'appariement des nucléotides effectués par la transcriptase inverse peuvent se produire entraînant des variants



génétiquement distincts provenant du virus initial. Ainsi, chez une personne infectée et en l'absence de toute thérapeutique antirétrovirale, se trouve une population hétérogène de variants viraux et chaque mutation du virus pourrait être présente en plusieurs milliers d'exemplaires. Certaines de ces mutations entraînent une diminution de la sensibilité du virus aux antirétroviraux : ce sont les mutations de résistance.

L'administration d'un antirétroviral entraîne une sélection sur des populations de mutants préexistants à son instauration sur la base de leur capacité de résistance et de réplication. La persistance de la réplication sous traitement antirétroviral, aboutit à la sélection de mutants résistants, préexistants à l'instauration de la thérapeutique. Ces mutants résistants vont être rapidement sélectionnés et devenir en quelques jours la population virale prédominante.

La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques (concentrations sub-optimales d'antirétroviraux, interactions médicamenteuses), de la puissance du traitement antiviral et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est-à-dire du nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant.

Pour certains antirétroviraux comme les INNTI et la lamivudine (3TC), une seule mutation de la transcriptase inverse suffit à conférer au virus une résistance de haut niveau : ces molécules sont dites à « barrière génétique » très basse. La résistance aux INNTI est croisée entre toutes les molécules de la même classe. La mutation M184V qui confère une résistance à la 3 TC a l'avantage d'altérer la capacité répliquative du virus [16].

Les autres INTI, ont une « barrière génétique » plus élevée que la 3TC et plusieurs mutations sont nécessaires pour conduire à la résistance. Cette résistance n'est pas croisée entre les différentes molécules de la même classe mais des mutations associées peuvent apparaître sous la pression de sélection d'un autre INTI prescrit antérieurement et entraîner une résistance croisée : par exemple les mutations des analogues de la thymidine connues sous le nom de TAMs (thymidin analogue mutations) sélectionnées par l'AZT et la d4T confèrent une résistance à l'ABC et la ddl [14, 16].

La résistance aux IP est un phénomène graduel avec accumulation progressive de mutations. Ces molécules ont une « barrière génétique » élevée. La résistance n'est pas toujours croisée. L'utilisation d'IP potentialisés par du ritonavir s'accompagne d'un faible taux de sélection de mutations dans la protéase [14, 16].

La recherche de mutations associées à la résistance est possible grâce à des tests de résistance.

Les tests de résistance les plus utilisés sont les tests génotypiques, disponibles en Tunisie.

Les fréquences de résistance aux antirétroviraux varient en fonction du passé thérapeutique des patients. Selon les données Françaises, la résistance à au moins un antirétroviral est de 1,7% chez les patients infectés chroniques naïfs et de 88% chez les patients traités. Chez ces derniers, la multi résistance (résistance à tous les antirétroviraux d'une même famille thérapeutique) est de 18% pour les INTI, 49% pour les INNTI et de 7% pour les IP [14, 17]. Les données Tunisiennes concernant les malades infectés chroniques naïfs sont encore fragmentaires, elles montrent des taux de résistance plutôt faibles [18]. Concernant les patients traités, elles montrent une résistance à au moins un antirétroviral dans 83% des cas, la résistance est de 78% pour les INTI, 32% pour les INNTI et de 34% pour les IP [19].

Il existe donc une relation directe entre la persistance de la réplication virale en présence d'un antirétroviral et l'émergence de résistance à celui-ci.

### Points essentiels :

- L'apparition de résistance est plus rapide pour les INNTI et la lamivudine, mais plus lente pour les IP après accumulation de mutations.
- L'apparition de résistance aux antirétroviraux constitue un des principaux facteurs de l'échec thérapeutique.
- La meilleure prévention de l'apparition de résistance consiste à diminuer de façon profonde et durable la charge virale plasmatique.

## 2- Principes généraux

● L'objectif principal du traitement antirétroviral est de diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection à VIH et d'améliorer la qualité de vie des patients. Cet objectif ne peut être atteint que par une association puissante d'au moins 3 molécules ou trithérapie antirétrovirale permettant d'atteindre et de maintenir une CVP indétectable ( $< 25$  à  $50$  copies/ml) et un taux de lymphocytes CD4 supérieur à  $500/\text{mm}^3$ .

La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4.

● L'observance est un élément fondamental de la thérapie antirétrovirale : Il est préférable de différer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les sujets non motivés pour le débiter afin de ne pas compromettre les options thérapeutiques ultérieures.

● L'information explicite du patient est essentielle : Il faut bien expliquer au patient les modalités du traitement et l'avertir que tout arrêt thérapeutique conduit à la reprise de la réplication virale et comporte un risque de résistance.

Actuellement, les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral sont :

- le niveau de la CVP et du taux de lymphocytes CD4 à l'initiation de traitement,
- l'observance du traitement,
- et la vitesse de réduction de la CVP après l'instauration du traitement, d'où l'intérêt de débiter le traitement par une trithérapie la plus puissante possible.

## 3- Indications et stratégies thérapeutiques de l'infection chronique

**3.1- Première consultation et bilan initial** : La première consultation peut correspondre à l'annonce de la séropositivité chez un sujet qui ne connaît pas encore son statut sérologique ou concerner un patient connu infecté par le VIH.

L'annonce de la séropositivité ne doit en aucun cas être brutale et précipitée. Le médecin doit prévoir suffisamment de temps pour le faire et doit assurer un soutien psychologique adapté. Le respect de la confidentialité est essentiel, y compris pour le conjoint et les membres de la famille. Tous les membres de l'équipe soignante sont tenus au respect de la confidentialité. L'annonce de la séropositivité peut demander plusieurs entretiens. Cette étape sera suivie par des informations sur les précautions à prendre (arrêt de dons de sang, usage strictement personnel de la brosse à dent et du rasoir, pansement en cas de saignement ou de plaie, utilisation systématique du préservatif, etc.), des conseils visant à modifier certains comportements à risque et des informations sur les modalités pratiques de prise en charge.

L'annonce de la séropositivité est une étape fondamentale de l'infection à VIH. Les premiers entretiens avec le patient doivent permettre d'établir une relation de confiance et de respect.

**Points essentiels :**

- Il faut toujours annoncer la séropositivité dans des conditions optimales en assurant un soutien psychologique adapté.
- Le respect de la confidentialité est fondamental.
- La qualité de l'annonce de la séropositivité influence le suivi ultérieur.

Devant un sujet infecté par le VIH, le bilan initial doit être toujours clinique et biologique. Les objectifs de ce bilan sont multiples :

- Ecouter le patient et évaluer ses connaissances sur l'infection à VIH. Il est toujours utile et important de motiver le patient à s'éloigner des comportements à risque et lui exposer les moyens d'éviter une nouvelle réexposition au virus.
- Préciser le mode de vie et les antécédents : activité professionnelle, comportements à risque, IST, allergies ou intolérances médicamenteuses, diabète ou autres maladies métaboliques, maladie coronarienne, consommation d'alcool et tabac, contraception chez la femme.
- Rechercher à l'interrogatoire des manifestations chroniques mineures (manifestations cutanéomuqueuses récidivantes) et des signes d'évolutivité de l'infection (asthénie, perte de l'appétit, amaigrissement, fièvre, diarrhée, etc.).
- Rechercher à l'examen physique, qui doit intéresser tous les systèmes, des signes en faveur d'une manifestation mineure de l'infection à VIH, d'infection opportuniste ou de néoplasie.
- Demander un bilan initial permettant de préciser certaines constantes biologiques, rechercher des marqueurs d'IST ou de co-infections (tableau 7).
- Donner des conseils hygiéno-diététiques permettant de préserver la santé et la qualité de vie du patient :
  - Expliquer clairement au patient l'importance d'une bonne hygiène corporelle et d'un régime alimentaire sain et équilibré.
  - Encourager le patient à arrêter le tabac, l'alcool, l'usage des drogues et à exercer une activité sportive adaptée et régulière.
  - Informer le patient des inconvénients de prendre des médicaments inutiles sans avis médical préalable.

Une relation de confiance avec le patient doit être établie dès cette première consultation, elle est primordiale pour le suivi ultérieur et l'adhésion au traitement.

Tableau 7 : bilan initial recommandé chez un sujet infecté par le VIH.

Examens immuno-virologiques	Numération des lymphocytes CD4/CD8 et CVP (ARN VIH).
Examens biologiques	NFS avec plaquettes, transaminases, phosphatases alcalines, créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol, triglycérides à jeun).
Examens sérologiques	Marqueurs de l'hépatite virale B (Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc), sérologie de l'hépatite virale C, sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL), sérologie de toxoplasmose, sérologie CMV.
Autres examens	Radiographie pulmonaire, IDR à la tuberculine, consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervical chez la femme.

Une sérologie de toxoplasmose négative impose une surveillance : sérologie annuelle systématique et expliquer au patient l'importance des mesures hygiéno-diététiques de prévention.

Une sérologie CMV négative justifie des précautions transfusionnelles et une surveillance sérologique annuelle systématique.

Une sérologie syphilitique négative justifie un contrôle en cas d'exposition récente à un risque ou de signes évocateurs de syphilis.

Au terme de ce bilan, le praticien peut mieux préciser l'indication du traitement et la présence de co-infections qui peuvent influencer la prise en charge ultérieure.

- Chez les sujets asymptomatiques, une deuxième consultation est nécessaire pour analyser les résultats du bilan demandé et discuter d'une éventuelle indication à l'instauration d'une thérapie antirétrovirale. En l'absence d'indication de traitement antirétroviral, un suivi clinique et biologique doit être envisagé tous les 3 à 6 mois selon l'état clinique et immuno-virologique du patient.

- Lorsque l'état clinique ou immuno-virologique du patient nécessite un traitement antirétroviral, d'autres examens biologiques sont nécessaires en fonction du profil de toxicité des molécules à prescrire : amylasémie, CPK, LDH, uricémie, etc.

L'initiation du traitement doit être toujours précédée par un entretien prolongé avec le patient :

- Le prescripteur doit expliquer de façon claire les avantages du traitement, l'intérêt d'une bonne observance et les risques potentiels de toxicité.

- En cas de besoin, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, elle apporte un soutien psychologique important pour le patient et permet de l'aider dans ses prises de décisions. Il est primordial que le traitement prescrit soit bien compris et bien accepté du patient. Cette prise en charge multidisciplinaire est d'autant plus importante que le patient est encore asymptomatique et ne réalise pas encore l'intérêt de débiter une thérapeutique de longue durée à ce stade de la maladie.

Il faut savoir, qu'en dehors de certaines situations particulières, l'initiation d'un traitement antirétroviral ne constitue pas une urgence thérapeutique. Il vaut mieux différer un traitement, si le patient n'est pas prêt à suivre correctement une thérapeutique de longue durée, que de faire courir le risque d'un traitement mal suivi qui va conduire au développement d'une résistance aux antirétroviraux.

- Le prescripteur doit expliquer clairement le schéma thérapeutique : nombre de comprimés, nombre et horaires de prise, moment de prise (avant, au cours ou après les repas).

- Le prescripteur doit avertir le malade des dangers de l'automédication sur l'efficacité thérapeutique par le biais des interactions médicamenteuses qui peuvent entraîner une diminution des concentrations sériques des antirétroviraux. En cas d'infection intercurrente, le malade doit préciser au médecin traitant la nature du traitement antirétroviral en cours afin d'éviter ces interactions médicamenteuses.

Par ailleurs, une contraception efficace doit être assurée chez la femme en cas de prescription d'une trithérapie incluant l'efavirenz.

- Chez les patients présentant des signes d'évolutivité de l'infection ou des signes évocateurs d'une infection opportuniste, une prise en charge en milieu hospitalier est nécessaire.

### Points essentiels :

- L'observance lors du premier traitement est essentielle.
- L'instauration du premier traitement doit être toujours bien préparée afin d'optimiser l'adhésion.

### 3.2- Indications : Un traitement antirétroviral est indiqué :

- Chez tout patient symptomatique, c'est-à-dire présentant des complications liées au déficit immunitaire (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification du CDC - 1993).
- Chez les sujets asymptomatiques dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 350 par mm<sup>3</sup> doivent être préparés à la mise sous traitement. Le moment de l'initiation sera choisi en fonction de 3 critères :

- l'état de préparation du patient : le traitement ne peut être initié chez les patients qui n'expriment pas le désir d'être traités,
- la pente de décroissance des CD4 et la valeur de la CVP (> 100000 copies/ml).

Chez les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est supérieur à 350/mm<sup>3</sup>, le traitement antirétroviral n'est pas recommandé. Il peut être envisagé si la CVP est supérieure à 100000 copies/ml [14, 20] (tableau 8).

Dans tous les cas, la décision de commencer le traitement doit être prise sur la base de deux évaluations successives.

Tableau 8 : Indications pour l'initiation du traitement antirétroviral

Patient symptomatique	
Commencer le traitement, quel que soit le niveau de CD4.	
Patient asymptomatique	
CD4 (/mm <sup>3</sup> )	Recommandations
> 350	Non recommandé. Peut être envisagé si CVP > 100 000 copies/ml.
350 à 200	Décision en fonction de la préparation du patient, de la pente du taux de CD4 et de la CVP.
< 200	Commencer le traitement

**Erreur à éviter :** Initier un traitement antirétroviral sans préparation préalable ou si le patient n'exprime pas le désir.

**3.3- Traitement initial :** Les associations à utiliser de préférence sont les suivantes : 2 INTI + 1 IP ou 2 INTI + 1 INNTI [14, 19, 21, 22].

L'association de 3 INTI n'est pas recommandée en première intention en raison d'une plus faible puissance immuno-virologique.

En terme de puissance immuno-virologique, les essais thérapeutiques ont montré qu'une trithérapie incluant un INNTI est aussi efficace qu'une trithérapie incluant un IP non potentialisé par le ritonavir [23, 24]. Actuellement, il est recommandé d'utiliser en première intention un IP potentialisé en raison d'un index thérapeutique plus favorable et d'une réponse immuno-virologique meilleure et rapide [14, 16, 21]. En effet, le taux de décroissance de la CVP au cours des premières semaines qui suivent l'initiation de la trithérapie est prédictif de la réponse virologique à long terme [25].

Le choix entre un INNTI et un IP dépend de plusieurs critères liés à la molécule (tableau 9) et au patient. Il faut toujours prescrire l'association qui s'adapte le mieux aux conditions de vie du patient. L'association comportant un INNTI doit être évitée si une bonne observance thérapeutique n'est pas prévisible.

Tableau 9 : Critères de choix d'une association comportant un INNTI ou un IP

	INNTI	IP
Avantages	- Administration facile : monoprise. - Meilleure adhésion.	- Acquisition lente de résistance.
Inconvénients	- Toxicité immédiate (hypersensibilité). - Acquisition facile de résistance si mauvaise observance. - Contre indication : femme enceinte (efavirenz).	- Administration contraignante : 2 à 3 prises/jour. - Toxicité métabolique à long terme. - Contre indication : maladie métabolique ou coronarienne.

**3.3.1- Choix des INTI** : L'association zidovudine + lamivudine est la plus prescrite. Elle a démontré son efficacité et sa tolérance au sein de multiples trithérapies. Elle est disponible en Tunisie sous la forme des deux médicaments séparés ou d'une combinaison fixe (Combivir®) à la dose d'un comprimé, 2 fois/jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, anémie et cytotoxicité mitochondriale).

L'efficacité de l'association abacavir + lamivudine est confirmée dans plusieurs essais. Cette association a l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance mais expose au risque immédiat d'hypersensibilité (de l'ordre de 5%) liée à l'abacavir qui impose l'arrêt du traitement et contre indique sa réintroduction.

Les associations stavudine + lamivudine ou zidovudine + didanosine sont moins bien tolérées, notamment en terme de cytotoxicité mitochondriale

L'association didanosine + stavudine est moins bien tolérée, expose à un risque d'échec plus important que l'association zidovudine + lamivudine, que ce soit en association avec un IP ou avec un INNTI.

La stavudine est l'INTI qui a le profil de toxicité le plus défavorable avec un risque important de toxicité (lipoatrophie, neuropathie, etc.), elle est à éviter en première intention.

**3.3.2- Choix de l'INNTI** : L'efavirenz et la névirapine semblent avoir la même efficacité virologique [26, 27]. La survenue d'éruptions cutanées est significativement plus fréquente sous névirapine que sous efavirenz chez les femmes ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm3 [27]. En Tunisie, l'efavirenz est l'INNTI le plus prescrit, la névirapine est indiquée dans certaines situations particulières dans le cadre de la prévention de la TME du VIH.

**3.3.3- Choix de l'IP** : La prescription d'IP non potentialisé par le ritonavir n'est plus recommandée en première intention en raison :

- des effets indésirables pour le ritonavir et l'indinavir,
- d'une puissance insuffisante pour le saquinavir.

Les IP potentialisés par une faible dose de ritonavir (100 mg 2 fois/jour) ont une meilleure efficacité en raison de l'amélioration de certains paramètres pharmacocinétiques (concentration maximale, demi-vie d'élimination, concentrations résiduelles) mais parfois sans avantage pour la toxicité.

Le seul IP potentialisé par le ritonavir, actuellement disponible en Tunisie, est l'association lopinavir/ ritonavir (133/33 mg par capsule). La dose standard est de 400/100 mg, 2 fois/jour (soit 3 capsules, 2 fois/jour). Le nombre relativement élevé de capsules par prise est à l'origine d'effets indésirables digestifs, cette forme nécessite en plus une conservation au réfrigérateur.

La nouvelle forme galénique sèche du lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg par comprimé), sera prochainement disponible en Tunisie, elle permettra de diminuer le nombre d'unités de prises (2 comprimés, 2 fois/jour), d'améliorer la tolérance digestive, et ne nécessitera plus de conservation au froid. L'avantage de cet IP est la sélection lente des mutations de résistance en cas d'échappement virologique.

**3.3.4- Choix d'une trithérapie à base de 3 INTI :** Cette trithérapie ne doit pas être envisagée en première intention car elle expose à un risque élevé d'échec primaire et de sélection de virus résistants. Elle doit être réservée aux patients ayant une CVP inférieure à 100000 copies/ml, ayant une contre-indication à une trithérapie incluant un IP ou un INNTI (co-prescription d'un traitement antituberculeux contenant de la rifampicine).

L'association zidovudine + lamivudine + abacavir, est la mieux étudiée, son efficacité est bien démontrée et comparable à l'association zidovudine + lamivudine + indinavir chez les patients ayant une CVP inférieure à 100 000 copies/ml [28].

Les associations d'antirétroviraux recommandées en traitement initial figurent sur le tableau 10. Certaines associations sont contre-indiquées ou à éviter (tableau 11).

Tableau 10 : Associations recommandées pour le traitement initial

Association de 2 INRT + 1 IP		
Zidovudine + Lamivudine	+	Lopinavir/ritonavir <u>ou</u> Saquinavir/ritonavir <u>ou</u> Indinavir
Abacavir + Lamivudine		
Association de 2 INRT + 1 INNRT		
Zidovudine + Lamivudine	+	Efavirenz ou Névirapine*
Abacavir + Lamivudine		
Association de 3 INRT		
Zidovudine + Lamivudine	+	Abacavir*

\* surveillance particulière durant les 2 premiers mois du fait du risque d'intolérance sévère

Tableau 11 : Associations à ne pas prescrire.

Association	Remarques
zidovudine + stavudine + autre ARV	formellement contre-indiquée en raison d'un antagonisme
Stavudine + didanosine + autre ARV	formellement contre-indiquée chez la femme enceinte et chez les patients traités par ribavirine. Risque important de toxicité sévère (cytopathie mitochondriale, acidose lactique, neuropathie, lipodystrophie)
2 INTI + efavirenz	formellement contre-indiquée chez la femme enceinte*
2 INTI + névirapine	à éviter chez les femmes ayant plus de 200 CD4/mm <sup>3</sup> .
2 INTI	puissance insuffisante
1 INNTI + 1 IP	moindre efficacité virologique

\* Toute association comportant l'efavirenz est à éviter chez la femme sans contraception efficace.

En Tunisie, la trithérapie antirétrovirale a été introduite dans la prise en charge des patients infectés par le VIH en 1999. L'étude multicentrique Tunisienne réalisée en 2004 a montré que l'association de 2 INTI + 1 IP non potentialisé par le ritonavir (indinavir, saquinavir) était prescrite dans 85,4%, l'association de 2 INTI + 1 INNTI dans 12,5% et l'association de 3 INTI dans environ 2% des cas [29]. L'introduction de l'efavirenz en 2003 et d'un IP/r (lopinavir/ritonavir) en 2004 a entraîné une modification des prescriptions avec une tendance



vers la prescription en première intention d'une association de 2 INTI + 1 IP/r ou de 2 INTI + efavirenz.

**Le traitement antirétroviral initial repose sur l'un des schémas suivants :**  
**2 INTI + 1 IP OU 2 INTI + 1 INNTI**

Le choix du traitement antirétroviral initial doit prendre en compte :

- La préparation et le soutien psychologique du patient.
- L'efficacité immuno-virologique de l'association.
- La simplicité de prise en fonction du mode de vie du patient.
- La tolérance et la toxicité à court et à long terme.
- Le risque d'apparition de résistance.

## 4- Surveillance du traitement

Le patient doit être revu dans un délai de 2 à 4 semaines après l'initiation du traitement dans le but de vérifier la tolérance clinique, de s'assurer de son observance et de sa compréhension du traitement.

Le principal objectif d'une trithérapie initiale est de réduire la CVP au niveau de l'indéteçtabilité (< 25 à 50 copies ARN VIH/ml) en 6 mois et entraîner une augmentation notable du nombre des lymphocytes CD4.

Pour contrôler l'efficacité du traitement initial, il est nécessaire de pratiquer des mesures de la CVP :

- à 1 mois, date à laquelle la CVP doit avoir baissé d'au moins 1 log ARN VIH/ml ;
- à 3 mois, date à laquelle la CVP doit avoir baissé d'au moins 2 log ARN VIH/ml et/ou être inférieure à 400 copies/ml.

Lorsque ces objectifs intermédiaires ne sont pas atteints, il faut évoquer :

- en premier lieu, une mauvaise observance,
- parfois des interactions médicamenteuses, ou un sous dosage.

Dans ces cas, le praticien doit reprendre les explications quant au traitement, identifier les difficultés éventuelles du patient et détecter l'apparition d'effets secondaires qui peuvent expliquer la mauvaise observance. Cette étape est essentielle pour prévenir l'apparition de résistance.

**4.1- Observance :** L'observance est l'aptitude du patient à suivre avec assiduité et régularité le traitement antirétroviral prescrit. La motivation du patient pour vivre au quotidien avec un traitement, parfois contraignant, est un élément essentiel de l'observance.

Une étude Française a montré que l'observance est instable dans le temps et diminue avec la durée du traitement. En effet, après 20 mois de suivi, 31% des patients restent très observants contre 52% ayant une observance élevée par moments et 17% n'ayant à aucun moment une observance élevée [30]. Les facteurs qui diminuent l'observance sont nombreux : la poursuite de la toxicomanie, la consommation d'alcool, la dépression, l'instabilité familiale, les conditions socio-économiques précaires, la perception d'une toxicité des antirétroviraux [31]. En Tunisie, l'étude multicentrique a montré une observance considérée comme élevée dans 46,7% et mauvaise dans 53,3% [29]. Une mauvaise observance était significativement plus fréquente



(60% versus 28,9%) chez les patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> que chez ceux ayant plus de 500 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> [29].

L'importance de l'observance pour le succès thérapeutique et son effet préventif sur la progression clinique sont bien établis. En effet, il a été montré qu'une observance inférieure à 95% (une observance à 95% correspond pour un traitement en deux prises par jour, à moins d'une erreur par semaine : oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures) augmente le risque d'échappement virologique, et que le risque d'échec augmente à mesure que l'observance diminue [14]. Ainsi, l'observance doit représenter un souci majeur du prescripteur pour optimiser l'efficacité du traitement antirétroviral. A chaque consultation, il faut évaluer le degré de l'observance, rechercher les facteurs pouvant l'influencer et motiver davantage le patient à une meilleure observance.

**Points essentiels :**

- L'observance est un élément fondamental pour le succès thérapeutique.
- Le soutien à l'observance doit être systématique à chaque consultation.

**4.2- Suivi en cas de succès thérapeutique** : Les critères d'efficacité du traitement sont :

- **Cliniques** : amélioration de l'état général, reprise de l'appétit, reprise du poids, disparition des symptômes antérieurs (diarrhée, candidose, etc.).
- **Biologiques** : la réponse virologique est appréciée par le contrôle de la CVP. L'obtention ou le maintien d'une CVP au dessous du seuil de la détectabilité témoigne de l'efficacité thérapeutique. La réponse immunologique est jugée par le contrôle de la numération des lymphocytes CD4. La remontée des lymphocytes CD4 est de l'ordre de 150-200/mm<sup>3</sup> au cours de la première année du traitement puis plus progressive.

Une fois assurée l'indétectabilité de la CVP, le suivi clinique et biologique est réalisé tous les 3 mois si le taux des lymphocytes CD4 est compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> ou tous les 6 mois si le taux des lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup> :

- L'examen clinique systématique doit rechercher des signes d'évolutivité de la maladie, d'infection opportuniste ou de néoplasie, particulièrement au début du traitement. La recherche d'effets indésirables doit être systématique à chaque suivi : signes de lipodystrophie en cas de traitement par un IP, neuropathies en cas de traitement par la stavudine ou la didanosine, myopathie en cas de traitement par la zidovudine.

- Le bilan biologique doit comporter des paramètres clés de l'infection à VIH : CD4 et CVP ainsi que des paramètres biologiques (NFS, transaminases, glycémie, créatininémie, bilan lipidique, amylasémie...) qui varient en fonction des traitements prescrits.

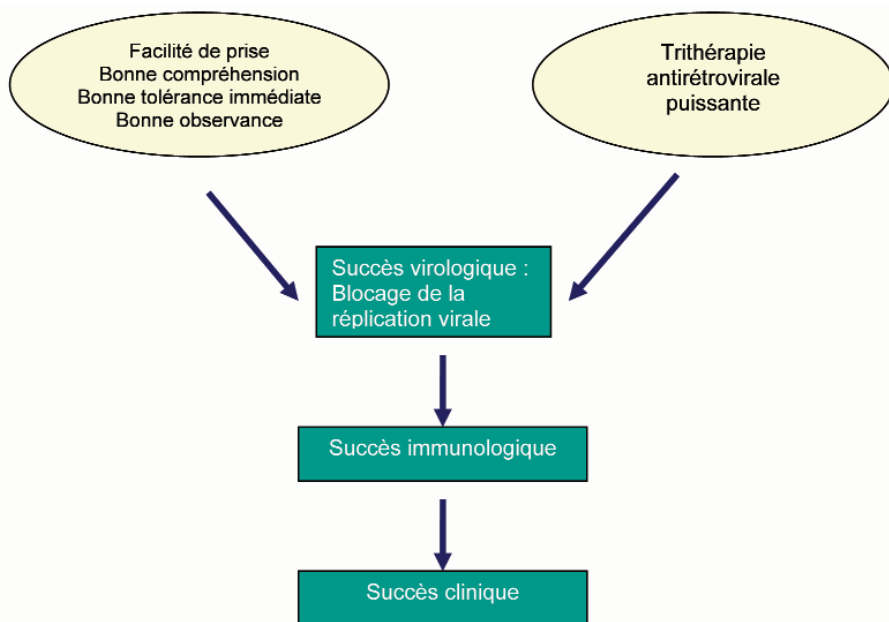


Figure 4 : éléments du succès d'un traitement antirétroviral.

**4.3- Situations d'échec :** L'échec virologique correspond à la persistance de la réplication virale sous traitement antirétroviral.

L'échec primaire est défini par la persistance d'une CVP détectable (> 50 copies/ml) 6 mois après l'instauration du premier traitement.

L'échec secondaire, correspondant à un rebond de la CVP à plus de 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs. Il doit être distingué d'un « blip » de la CVP, qui correspond à une virémie transitoire de faible amplitude (détection d'une CVP comprise entre 50 et 1000 copies/ml sur un seul prélèvement avec un retour rapide à l'état d'indétectabilité). Ce « blip » peut être expliqué par la sensibilité de la technique de détection ou correspondre à un accident réplcatif ponctuel [14]. Lorsqu'il est isolé et non répété, il n'a pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des lymphocytes CD4 [14].

L'échec immunologique s'accompagne d'une baisse du taux des lymphocytes CD4 ou d'une inflexion de la pente d'évolution des lymphocytes CD4 lorsque la CVP est supérieure à 10000 copies/ml. Une baisse du taux des lymphocytes CD4 au dessous de 250 à 300/mm3 peut s'accompagner de l'apparition d'infections bactériennes respiratoires, d'infections bactériémiques ou de candidoses muqueuses [14].

L'échec virologique est le résultat d'un traitement antirétroviral insuffisamment efficace [14, 32]. Les principales causes sont :

- Le manque de puissance de l'association initiale.
- Le manque de compréhension du traitement, il faut toujours vérifier cette notion à chaque consultation et réexpliquer au besoin le nombre de comprimés, le nombre et les horaires de prises.
- L'observance médiocre, il faut toujours rechercher les causes (voir ci-dessus les principales causes) et essayer de les corriger.
- Les concentrations sanguines inadéquates d'antirétroviraux liées aux interactions médicamenteuses qui peuvent être secondaires à des traitements associés, à une automédication ou à un traitement prescrit pour une infection intercurrente. Cette situation impose le recours au dosage sérique des antirétroviraux qui n'est pas encore disponible en Tunisie.

L'échec virologique est une indication pour la réalisation d'un test génotypique de résistance, disponible en Tunisie. Un changement du traitement antirétroviral s'impose en cas de réplication persistante ou de rebond. Ce changement doit être opéré par un infectiologue.

Un échec virologique prolongé expose au risque de progression de la maladie et d'accumulation de mutations de résistance [14, 32].

Encadré 3 : Conséquences de l'échec thérapeutique

- Immuno-virologiques : réplication virale persistante, risque de diminution des lymphocytes CD4 et apparition de résistance.
- Cliniques : risque important de progression vers le stade SIDA et mortalité.
- Epidémiologique : risque de transmission plus élevée.

## 5- Situations particulières

**5.1- Primo-infection :** L'objectif d'un traitement précoce est de limiter la dissémination virale, de traiter les symptômes de primo-infection et de prévenir la constitution rapide d'un déficit immunitaire sévère. Au plan immuno-virologique, l'objectif est d'obtenir une CVP indétectable entre 3 et 6 mois après le début du traitement, associée à une stabilité du taux des lymphocytes CD4 au-dessus de 500/mm<sup>3</sup>. Au cours de la primo-infection, le traitement est recommandé :

- chez les patients présentant des symptômes sévères, en particulier neurologiques, et/ou durables et/ou en cas d'infection opportuniste ;

- chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup> dès le diagnostic.

Une surveillance rapprochée des patients non traités est recommandée lorsque le taux de lymphocytes CD4 se situe entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> [14].

En cas d'indication pour le traitement, des informations simples, claires et complètes sur les bénéfices attendus et les effets indésirables doivent être fournies au patient.

Après l'obtention d'une CVP indétectable et d'un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup>, le traitement sera poursuivi ultérieurement pendant une période de 12 mois, soit une durée totale de traitement de 18 à 24 mois. Le traitement antirétroviral peut être arrêté si le taux des lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup>. Si la trithérapie comprend un INNTI, celui-ci doit être arrêté 14 jours avant les INTI afin de prévenir le risque de résistance [14].

La diminution des lymphocytes CD4 est importante après l'interruption thérapeutique. Le suivi ultérieur du patient sera adapté au taux des lymphocytes CD4 au moment de la primo-infection.

L'indication d'une reprise du traitement repose sur les mêmes critères que dans l'infection chronique (voir ci-dessus : stratégie et indications de l'infection chronique).

**5.2- Infection de la femme enceinte :** Chez les femmes débutant une grossesse sous traitement antirétroviral :

- Si le traitement est virologiquement efficace (CVP indétectable) et bien toléré, il n'est pas justifié d'arrêter ni de modifier le traitement, sauf s'il comporte des médicaments contre-indiqués en raison d'une toxicité :

- Pour l'embryon : l'efavirenz sera arrêté pendant le premier trimestre et relayé par un IP.

- Ou pour la mère : l'association d4T-ddI est contre-indiquée, elle sera arrêtée et relayée par 2 autres IN. L'association d4T-3TC est à éviter.

- Si la CVP est détectable, une modification du traitement est souhaitable, après avoir vérifié la bonne observance. Le choix du traitement de relais sera fait selon les recommandations concernant l'adulte en dehors de la grossesse, en tenant compte au maximum du risque de toxicité pour la mère et l'enfant [8].

Les autres situations concernant la femme enceinte seront traitées dans le chapitre réservé à la prévention (voir prévention de la TME du VIH).

**5.3- Infection de l'enfant :** Les indications du traitement antirétroviral chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant figurent sur le tableau 12. Le choix des molécules antirétrovirales est plus restreint que celui pour l'adulte. Dans le choix du traitement, il faut tenir compte des particularités pharmacocinétiques des antirétroviraux sur ce terrain.

L'objectif du traitement est d'obtenir une inhibition maximale de la réplication virale avec une CVP indétectable afin de permettre une reconstitution immunitaire et de limiter l'apparition de résistance. Il est recommandé de prescrire d'emblée une trithérapie antirétrovirale, plus

puissante et comportant théoriquement moins de risque de mutations, qu’une bithérapie. Le traitement de première intention privilégié chez l’enfant est résumé dans le tableau 13.

Tableau 12 : Recommandations d'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant [7, 8, 34]

Enfant > 12 mois
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Traitement à initier</b> : Enfant symptomatique au stade B ou C <u>et/ou</u> CD4 &lt; 15 %</li><li>● <b>Abstention thérapeutique</b> : Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) <u>et</u> CD4 &gt; 20 % <u>et</u> CVP &lt; 100.000 copies/ml La situation clinique et biologique doit être réévaluée tous les 3 à 4 mois</li><li>● <b>Traitement à discuter</b> : Enfant asymptomatique ou peu symptomatique (classification CDC N, A) <u>et</u> CD4 compris entre 15 et 20% <u>ou</u> CVP &gt; 100 000 copies/ml Dans cette situation, une surveillance rapprochée peut permettre de retarder la mise sous traitement</li></ul>
Nouveau-né et nourrisson
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Nouveau-né et nourrisson</b> <b>Option 1</b> : Multithérapie systématique et précoce <b>Option 2</b> : Surveillance clinique et immuno-virologique mensuelle. Multithérapie si apparition d'événement de classe B ou C et/ou CD4&lt;25% ou CVP&gt;10<sup>6</sup> copies/ml</li><li>● <b>Nouveau-né et nourrisson à haut risque de forme précoce et sévère : traitement à initier</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Détection néonatale (&lt;7 jours) du virus,</li><li>• Symptomatologie dès la naissance,</li><li>• Co-infection périnatale à CMV,</li><li>• Mère à un stade avancé de la maladie au moment de la grossesse,</li><li>• CD4 &lt; 30 % à la naissance ou chute rapide dès les premiers mois,</li><li>• CVP &gt; 10<sup>6</sup> copies/ml dans les premiers mois.</li></ul></li></ul>

Tableau 13 : Associations d'antirétroviraux recommandées en première intention

Schéma thérapeutique de première intention	Remarques
D4T ou AZT	
+ 3 TC	
+ NVP ou EFV	Choix de l'INN * Si âge < 3 ans ou poids < 10 kg : NVP * Si âge > 3 ans ou poids > 10 kg : NVP ou EFV

5.4- Infection à VIH-2 :

Les indications du traitement sont les mêmes que l’infection à VIH-1. Les INNTI (efavirenz et névirapine) et les inhibiteurs de fusion ne doivent être utilisés en raison d’une résistance naturelle du VIH-2. Le schéma thérapeutique le plus utilisé est l’association 2 INTI + 1 IP/r [14].

# ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DES INFECTIONS OPPORTUNISTES ET DES NEOPLASIES.

Ce sont des manifestations infectieuses ou tumorales en relation avec des agents dont le pouvoir pathogène est faible ou absent chez les sujets immunocompétents. Elles surviennent à un stade avancé de l'infection à VIH et sont liés au degré d'immunodépression qui conditionne leur survenue. La plupart des infections opportunistes dont la survenue caractérise le stade SIDA surviennent lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm3 (tableau 14).

Tableau 14 : Risque d'apparition des infections opportunistes selon le taux de CD4

CD4/mm <sup>3</sup>	Manifestations possibles
de 500 à 200	Candidose buccale, infections ORL et respiratoires à pyogènes, Tuberculose, maladie de Kaposi.
< 200	Pneumocystose, herpès cutanéomuqueux chronique, cryptosporidiose, cryptococcose, leuco-encéphalite multifocale progressive, candidose oesophagienne, toxoplasmose cérébrale, lymphome, cancer.
< 50	Mycobactérioses atypiques, infections à CMV, toutes les infections sus-citées.

## 1- Manifestations cliniques et traitement curatif des infections opportunistes

### 1.1 – Infections parasitaires et fongiques

**1.1.1 – Pneumocystose :** *Pneumocystis jiroveci* (ex-*Pneumocystis carinii*) est surtout responsable de pneumonie qui était l'infection opportuniste la plus fréquente. Sa fréquence a nettement diminué depuis le début de la trithérapie et l'utilisation systématique de la prophylaxie primaire. En Tunisie, sa fréquence est passée de 10,5% avant l'ère de la trithérapie à 0,5% [29]. La pneumocystose peut représenter un mode de révélation de la séropositivité ou de progression vers le stade SIDA chez les sujets non suivis.

Cliniquement, elle se manifeste par une pneumopathie interstitielle d'installation progressive avec une fièvre d'intensité variable (38 à 40°C) mais souvent modérée, une toux sèche tenace et une dyspnée d'intensité croissante. La douleur thoracique est rare. L'auscultation pulmonaire est souvent normale, contrastant avec l'étendue des images radiologiques. La radiographie pulmonaire, parfois normale à un stade précoce, révèle typiquement des opacités interstitielles ou alvéolo-interstitielles diffuses bilatérales, à prédominance péri-hilaire, sans épanchement pleural ni adénopathie (figure 5) [2, 7, 12]. La gazométrie peut montrer une hypoxie et une hypocapnie.



Figure 5 : Pneumocystose pulmonaire chez un sujet infecté par VIH.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des kystes ou des trophozoïtes de *P. jiroveci* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou d'expectoration induite après inhalation de soluté hypertonique (sensibilité de l'ordre de 60%), rarement dans une biopsie pulmonaire. *P. jiroveci* est mis en évidence à l'examen direct, par les colorations de Gomori-Grocott ou Giemsa (figure 6), ou par immunofluorescence directe.

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'insuffisance respiratoire aiguë, pouvant conduire au décès. L'évolution après traitement spécifique est habituellement favorable avec une guérison complète.

Le traitement de première intention repose sur le cotrimoxazole (TMP 20 mg/kg/j + SMX 100 mg/kg/j) par voie orale ou intraveineuse pour une durée de 3 semaines associé à une corticothérapie par voie générale (prednisone 1mg/kg/j) en cas de PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg [2, 35, 36]. La fréquence des manifestations allergiques secondaires au cotrimoxazole impose une surveillance clinique étroite. Les alternatives possibles, en cas d'intolérance, sont l'atovaquone suspension buvable (750 mg/j x 2/j), la pentamidine IV ou IM (2 à 3 mg/kg/j), l'association clindamycine (900 mg x 3/j) et primaquine (15 à 30 mg/j) et dans les formes de moyenne gravité modérée, la pentamidine en aérosol (300 mg/j).

La prophylaxie secondaire repose sur le cotrimoxazole à la dose de 2 cp/j (triméthoprime 160 mg + Sulfaméthoxazole 800 mg). Elle est prescrite tant que le taux des lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, cette prophylaxie est également active comme prévention de la toxoplasmose. Les autres alternatives possibles sont la dapsone (50 mg/j) ou la pentamidine en aérosol (300 mg/mois).

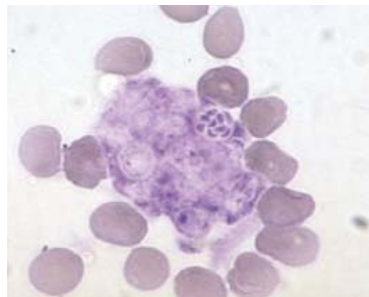


Figure 6 : *Pneumocystis jiroveci*.  
Coloration au Giemsa

**1.1.2 - Toxoplasmose :** Elle était la seconde infection opportuniste majeure. Sa fréquence a considérablement diminué depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale. En Tunisie, sa fréquence est passée de 7,8% avant l'ère de la trithérapie à 1,6% [29]. La principale localisation concerne le système nerveux central, où elle réalise une encéphalite abcédée secondaire à une réactivation des kystes latents de *Toxoplasma gondii*.

Cliniquement, l'encéphalite toxoplasmique associe de façon progressive et variable une fièvre inconstante, une céphalée récente et tenace, des troubles de la conscience de degré variable, une désorientation, des crises comitiales, des signes neurologiques focaux variable en fonction de la localisation de l'infection (hémiplégie ou hémiparésie, déficit sensitif, syndrome cérébelleux, hémianopsie). À un stade avancé, les signes d'hypertension intracrânienne peuvent être au premier plan [2, 7, 35, 36].

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale montre la présence d'abcès cérébraux, de siège variable (hémisphères, noyaux gris centraux, jonction des substances grise et blanche, cervelet, tronc cérébral) et multiples dans 60 à 80 % des cas. L'aspect le plus typique est l'image en coquille caractérisée par une prise de contraste annulaire ou nodulaire au sein d'une hypodensité, souvent importante, témoignant de l'œdème cérébral associé (figure 7).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), plus sensible, montre des images arrondies, apparaissant comme un hypersignal en T2, rehaussé par une couronne de gadolinium.

La sérologie n'a pas un intérêt diagnostique, elle montre souvent une immunité ancienne. Sa négativité plaide contre le diagnostic de toxoplasmose cérébrale. La ponction lombaire n'est pas recommandée en raison de l'œdème cérébral. Quand elle est pratiquée, elle peut mettre en évidence une production locale intrathécale d'anticorps contre *Toxoplasma gondii*, en faveur du diagnostic. Par contre, la recherche de tachyzoïtes dans le LCR est peu sensible. Il en est de même pour la PCR sur LCR (sensibilité : 50%).

Le diagnostic repose principalement sur la réponse clinique et radiologique (TDM ou IRM) au traitement d'épreuve. En effet, environ 90% des patients ont une évolution favorable en 14 jours. L'absence d'évolution favorable après ce délai, doit faire remettre en cause le diagnostic et conduire à la biopsie cérébrale stéréotaxique permettant de redresser le diagnostic. Dans cette situation, le principal diagnostic différentiel à évoquer est le lymphome cérébral (algorithme 2).

La chorioretinite toxoplasmique est la deuxième localisation de la toxoplasmose. Elle se manifeste par un flou visuel associé ou non à des myodésopsies, la fièvre est modérée et inconstante. Le diagnostic repose sur l'examen du fond d'œil qui montre une chorioretinite multifocale. Une localisation cérébrale est associée dans environ 2/3 des cas, parfois de découverte fortuite, lors de l'exploration systématique du système nerveux central [37].

La toxoplasmose pulmonaire se traduit par une pneumopathie fébrile pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire aiguë. Il faut penser à rechercher *T. gondii* dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Les autres localisations, myocardique, digestive, hépatique, ganglionnaire sont rares [2].

Le traitement d'attaque de référence de la toxoplasmose est l'association sulfadiazine (Adiazine)®, 100 mg/kg/j, répartis en 4 prises (avec un maximum de 6 g/j) + pyriméthamine (Malocide)®, 100 mg le premier jour, puis 1 mg/kg/j, soit 50 à 75 mg/j, pendant 4 à 6 semaines. L'adjonction d'acide folinique, 25 mg/j, est nécessaire pour prévenir la toxicité hématologique (leuconéutropénie, plus rarement, anémie, thrombopénie). En cas d'intolérance aux sulfamides, l'alternative est la clindamycine (Dalacine)®, 2,4 g/j, en 4 prises, par voie intraveineuse (la forme orale n'est pas disponible en Tunisie) associée à la pyriméthamine. Les principaux effets indésirables sont une éruption cutanée ou des troubles digestifs en rapport avec une colite pseudomembraneuse, nécessitant l'interruption de la clindamycine.

Après le traitement d'attaque, le risque élevé de rechute impose la prescription d'un traitement d'entretien à des posologies réduites de moitié. L'association sulfadiazine + pyriméthamine, également active sur la prévention secondaire de la pneumocystose, est plus efficace que l'association clindamycine + pyriméthamine.

Les autres alternatives pour le traitement d'attaque sont :

- Cotrimoxazole par voie intraveineuse : triméthoprim/sulfaméthoxazole, 15/75 mg/kg/j, sans dépasser 12 ampoules/j.

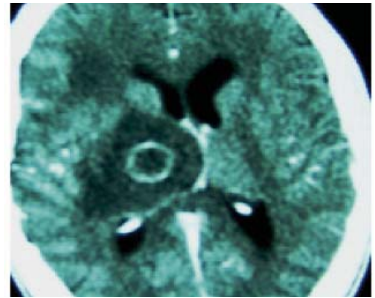


Figure 7 : Toxoplasmose cérébrale chez un sujet infecté par le VIH (TDM).



- Atovaquone par voie orale : 1500 mg \_ 2/j. L'efficacité de l'atovaquone serait supérieure en association avec la pyriméthamine ou la sulfadiazine.

Les corticostéroïdes et le mannitol sont utilisés chez les patients ayant des signes d'hypertension intracrânienne clinique ou un oedème cérébral important à l'imagerie. Un traitement anticonvulsivant est envisagé en cas de convulsions.

**1.1.3 - Candidose** : Elle représente encore l'infection opportuniste la plus fréquente en Tunisie : 77,5% avant l'ère de la trithérapie, 9,8% actuellement [29]. La principale localisation, oropharyngée, est caractérisée par des dépôts blanchâtres à la face interne des joues ou au palais, survient au stade d'immunodépression moyenne. La localisation oesophagienne, asymptomatique ou révélée par des brûlures rétrosternales et épigastriques d'intensité variable, entraîne une gêne variable à l'alimentation et constitue un critère classant au stade SIDA. La fibroscopie oesogastrique permet de poser le diagnostic de cette localisation. Le diagnostic mycologique repose sur la mise en culture d'un prélèvement sur milieu de Sabouraud permettant l'isolement et l'identification, le plus souvent, de l'espèce *Candida albicans*, plus rarement, des espèces *Candida non albicans*. Les autres localisations (osseuses, oculaires) sont exceptionnelles [2, 7, 35, 36].

Le traitement repose sur des antifongiques actifs sur *Candida* en traitement par voie :

- locale: suspension d'amphotéricine B (Fungizone)®, comprimés de nystatine (Mycostatine)®.
- orale : fluconazole (Triflucan)®.

Le fluconazole est prescrit à la dose de 50 mg/j pendant 7 à 14 jours pour la candidose buccale et 100 à 200 mg/j pendant 14 à 21 jours pour les candidoses oesophagiennes.

Le caractère particulièrement récidivant des candidoses bucco-oesophagiennes impose le recours à une prophylaxie secondaire à base fluconazole : 50 à 100 mg/j. Cette attitude expose au risque de sélection progressive de souches de *Candida* moins sensibles au fluconazole. De ce fait, il est actuellement recommandé de limiter la prescription d'une prophylaxie secondaire aux candidoses particulièrement récidivantes et invalidantes.

En cas de moindre sensibilité au fluconazole, le kétoconazole à la dose de 800 mg/j peut être prescrit avec une surveillance des transaminases.

Dans les formes graves, oesophagiennes, avec retentissement sur l'alimentation, et après échec du fluconazole, il peut être nécessaire d'utiliser l'amphotéricine B par voie intraveineuse, 0,3 à 0,5 mg/kg/j, pendant 21 jours.

**1.1.4 - Cryptococcose** : Elle est due à *Cryptococcus neoformans*, levure basidiomycète encapsulée, cosmopolite, retrouvée surtout dans le sol et les déjections des pigeons. Elle est relativement rare en Tunisie, 2,6% des patients avant l'ère de la trithérapie et 0,5% actuellement [29]. Elle réalise le plus souvent une méningoencéphalite [2, 37, 38, 39]. La symptomatologie est le plus souvent subaiguë caractérisée par une céphalée fébrile et un syndrome méningé peu bruyant voire absent. La symptomatologie peut se résumer à une fièvre isolée. Des signes neurologiques focaux déficitaires, troubles visuels, troubles de l'humeur, comitialité, peuvent s'observer. Il peut s'y associer des signes d'hypertension intracrânienne pouvant mettre en jeu le pronostic vital, même dans les premiers jours de traitement.

La ponction lombaire, réalisée de préférence en décubitus latéral en raison de l'hyperpression, ramène un LCR clair, de cellularité variable (10 à 100 éléments blancs/mm<sup>3</sup>) avec une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie modérées et inconstantes.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du champignon à l'examen direct (sur culot de centrifugation du LCR et après coloration à l'encre de chine) (figure 8), sur la culture et la mise en évidence de l'antigène cryptococcique dans le sang ou le LCR [2, 38, 39]. La TDM cérébrale et/ou l'IRM peuvent montrer des signes d'hypertension intracrânienne et plus rarement une image ronde, prenant le contraste en périphérie, correspondant à un cryptococcome faisant discuter le diagnostic d'un tuberculome ou d'un abcès toxoplasmique [40].

Des formes rares extraméningées (pulmonaire, hépatique, digestive, cutanée) peuvent être isolées ou associées à l'atteinte neurologique [2].

Le traitement de référence des méningites à cryptocoques repose sur l'amphotéricine B (Fungizone)® par voie intraveineuse, à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j, associée à la flucytosine (Ancotil)® par voie orale ou intraveineuse, à la dose de 100 mg/kg/j, en 4 prises.

Une surveillance hématologique et de la fonction rénale ainsi qu'une vérification de la négativation de la culture du LCR est nécessaire.

Après 15 jours, ce traitement est relayé par le fluconazole (Triflucan)® par voie orale (400 à 800 mg/j en 1 prise) pendant au moins 8 semaines [41].

Le traitement d'entretien repose sur le fluconazole par voie orale, 200 à 400 mg/j en 1 prise. En cas d'évolution clinique et biologique favorable après au moins 6 mois de traitement antifongique, le traitement d'entretien peut être interrompue lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 200/mm3 depuis plus de 6 mois sous trithérapie antirétrovirale efficace [14].

### 1.1.5 - Coccidioses intestinales : cryptosporidiose, microsporidiose et isosporose.

La cryptosporidiose est due à *Cryptosporidium parvum* qui est un protozoaire, parasite des entérocytes. Les microsporidioses sont dues à deux espèces de microsporidies fréquemment responsable d'infections humaines : *Encephalitozoon bienersi* et *Encephalitozoon intestinalis*.

Cliniquement, ces protozooses sont responsables d'une diarrhée chronique aqueuse, parfois intense (une dizaine de selles/jour), accompagnée de nausée, mais sans fièvre ni signes extra-digestifs, évoluant par poussées avec des périodes de rémission spontanée. Elles exposent au risque de déshydratation et de dénutrition entraînant à la longue une altération progressive et majeure de l'état général avec un amaigrissement important, plus marqué lors des cryptosporidioses que des microsporidioses [2, 7, 42].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de ces parasites dans les selles, par des colorations et techniques spécifiques (figure 9), bien que leur présence n'ait pas, systématiquement, de valeur pathologique. Le diagnostic peut également être évoqué à l'étude anatomo-pathologique des biopsies intestinales [2, 43].

L'existence d'une cholangite serait associée à un pronostic plus grave de la parasitose.

*Isospora belli* est responsable d'un tableau clinique moins grave.

La restauration immunitaire induite par le traitement antirétroviral permet une amélioration rapide de la symptomatologie de ces parasitoses d'où l'intérêt d'une mise en route rapide d'un traitement antirétroviral [2, 43, 44, 45].

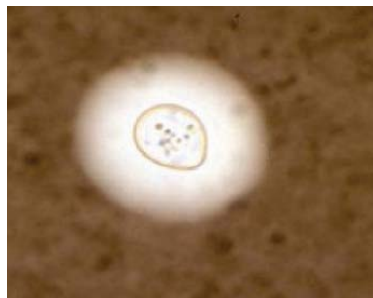


Figure 8 : *Cryptococcus neoformans*

Le seul médicament ayant une certaine efficacité dans le traitement d'attaque des cryptosporidioses est la paramomycine (Humatin)®, administrée par voie orale à la dose de 3 à 4 g/j suivi d'un traitement d'entretien à posologie réduite jusqu'à restauration de l'immunité [2, 35].

La fumagiline, produit d'origine vétérinaire, a fait preuve de son efficacité dans le traitement des diarrhées à *Encephalitozoon bienersi*, avec surveillance de la NFS en raison du risque de thrombopénie [2, 43].

L'albendazole a une certaine efficacité à la dose de 400 mg/j, pendant 4 semaines, dans la microsporidiose due à *Encephalitozoon intestinalis* [43].

Les mesures symptomatiques constituent un élément essentiel du traitement : antidiarrhéique, réhydratation, nutrition par voie entérale ou parentérale.

Le traitement de référence de l'infection à *Isospora belli* repose sur le cotrimoxazole à la dose de SMX 800 mg/TMP 160 mg, 2 à 4 fois/jour pendant 7 à 10 jours. Un traitement d'entretien par cotrimoxazole (SMX 800 mg/TMP 160 mg, 3 fois par semaine) est nécessaire pour prévenir les rechutes tant que persiste l'immunodépression [14]. En cas d'allergie au cotrimoxazole, la ciprofloxacine à la dose de 500 mg, 2 fois/jour pendant 7 jours, puis 500 mg, 3 fois/semaine en traitement entretien, peut être utilisée avec une bonne efficacité [46].

## 1.2 – Infections virales

**1.2.1 - Infections à Cytomégalo virus (CMV) :** Elles étaient très fréquentes. Elles tendent actuellement à diminuer de façon notable depuis l'introduction de la trithérapie. Elles sont secondaires à la réactivation de CMV latent dans l'organisme. La rétinite est la localisation la plus fréquente (70 à 80% des localisations). Elle peut se révéler par une baisse de l'acuité visuelle ou être, plus souvent, découverte à l'examen systématique du fond d'œil.

Elle est unilatérale au début, mais peut devenir bilatérale, et expose au risque de cécité.

Le fond d'œil met en évidence une plaque blanche, oedémateuse, hémorragique, paravasculaire à progression centrifuge. Le diagnostic est conforté par l'angiographie devant des aspects atypiques. La détection dans le sang de l'ADN viral par PCR ou de l'antigène pp65 sont des éléments indirects en faveur du diagnostic de rétinite à CMV [2, 7, 35]. Il en est de même de la présence du virus après culture dans les urines ou sa détection par PCR. Par contre, la positivité d'un échantillon d'humeur aqueuse en hybridation moléculaire et/ou en PCR est un argument décisif pour le diagnostic.

La colite est la seconde localisation (15 à 20% des cas). Elle se traduit souvent par une diarrhée fébrile accompagnée rarement de douleurs abdominales.

Le diagnostic repose sur la coloscopie qui montre une colite inflammatoire ou ulcérée avec présence d'inclusions à CMV à l'étude histologique, et la positivité d'une culture.

D'autres formes sont possibles mais plus rares, avec atteintes digestives (oesophagite, gastroduodénite), neurologiques (encéphalite, ventriculite, myéloradiculite, névrite), hépatique, splénique, pancréatique ou surrénalienne [2].

Le traitement de référence repose sur la prescription d'antiviraux actifs sur le CMV :

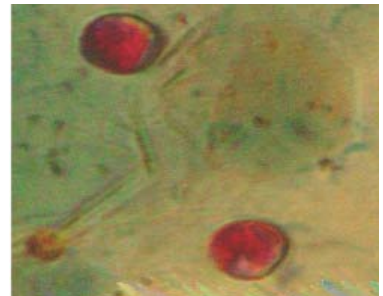


Figure 9 : *Cryptosporidium* sp.  
Coloration de Ziehl modifiée

- Ganciclovir (Cymévan)<sup>®</sup> : 10 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses,

- ou Foscarnet (Foscavir)<sup>®</sup> : 180 mg/kg/j en deux perfusions intraveineuses lentes, il faut associer une hydratation concomitante par du sérum physiologique.

La durée du traitement est de 21 jours dans les rétinites et 14 jours dans les atteintes digestives hautes. Les principaux effets indésirables sont hématologiques (neutropénie, thrombopénie) pour le ganciclovir, et rénaux et digestifs pour le foscarnet.

L'administration de ganciclovir entraîne une augmentation des concentrations de la didanosine, justifiant alors une surveillance rapprochée de la toxicité de la didanosine.

La prophylaxie secondaire est nécessaire après tout épisode de rétinite à CMV. Elle repose sur le foscarnet (120 mg/kg/j en 1 perfusion/j) ou le ganciclovir (5 à 6 mg/kg/j, 5 à 7 j/semaine). D'autres voies d'administration sont possibles : la voie intravitréenne qui expose au risque de cataracte et de décollement de la rétine et la mise en place de dispositif intravitréen à libération prolongée (4 - 5 mois), la forme orale a l'inconvénient d'une biodisponibilité faible.

Les autres alternatives thérapeutiques ne sont pas encore disponibles en Tunisie : cidofovir (Vistide)<sup>®</sup> en perfusion intraveineuse hebdomadaire, valganciclovir (Rovalcyte)<sup>®</sup> par voie orale.

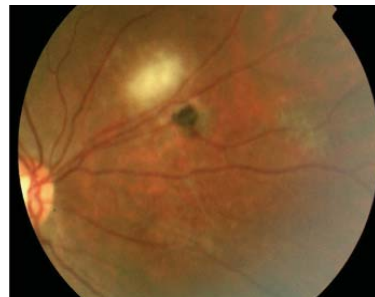


Figure 10 : Foyer de rétinite à CMV jouxtant une cicatrice ancienne.

**1.2.2 - Autres infections à herpes simplex virus (HSV) :** Les infections cutanéomuqueuses sont fréquentes, volontiers récidivantes et parfois extensives. Elles exposent au risque de sélection de virus résistants. Les localisations viscérales, y compris les atteintes encéphaliques, sont exceptionnelles. Le traitement repose sur l'aciclovir (Zovirax)<sup>®</sup> ou le valaciclovir (Zélitrex)<sup>®</sup>.

L'aciclovir ou le valaciclovir est prescrit par voie orale, 1 g/j. L'aciclovir peut être prescrit en perfusion intraveineuse, 15 mg/kg/j. Le choix entre un traitement par voie orale ou parentérale repose sur la forme clinique, l'étendue des lésions et l'intensité du déficit immunitaire. La durée du traitement est de 5 à 10 jours [7]. En cas de résistance à l'aciclovir (souches déficientes en thymidine kinase), le traitement repose sur le foscarnet en perfusion intraveineuse [7]. Un traitement d'entretien par l'aciclovir, 800 mg/j, est proposé uniquement en cas de récurrences très fréquentes (une récurrence/mois). Les prescriptions systématiques d'aciclovir en traitement d'entretien sont à éviter en raison du risque de développement de résistance.

**1.2.3 - Infections à virus varicelle-zona (VZV) :** Le zona est assez souvent révélateur de la séropositivité et classe le patient au stade B. Il est parfois multilatéral, exceptionnellement généralisé, volontiers récidivant.

La varicelle est rare chez l'adulte infecté par le VIH. Des formes graves, des lésions cutanées atypiques d'aspect pseudo tumoral ou d'évolution chronique ont été décrites [2].

Le traitement repose sur l'aciclovir (Zovirax)<sup>®</sup>, en perfusion intraveineuse, 30 mg/kg/j, pendant 7 à 10 jours [7].

**1.2.4 - Infections à virus d'Epstein-Barr (EBV) :** L'EBV est incriminé dans la leucoplasie chevelue de la langue, manifestation du stade B. Son rôle dans les lymphomes cérébraux est bien documenté.

**1.2.5 - Leuco-encéphalopathie multifocale progressive :** L'agent pathogène est le virus JC40, un polyomavirus se réactivant lors de l'immunodépression et qui cause une démyélinisation de la substance blanche du système nerveux central. De façon progressive, apparaissent des troubles neurologiques, variables selon la localisation des lésions : déficit moteur, troubles de la sensibilité, troubles du comportement, troubles de la conscience, syndrome cérébelleux. L'évolution se fait sur quelques semaines [2].

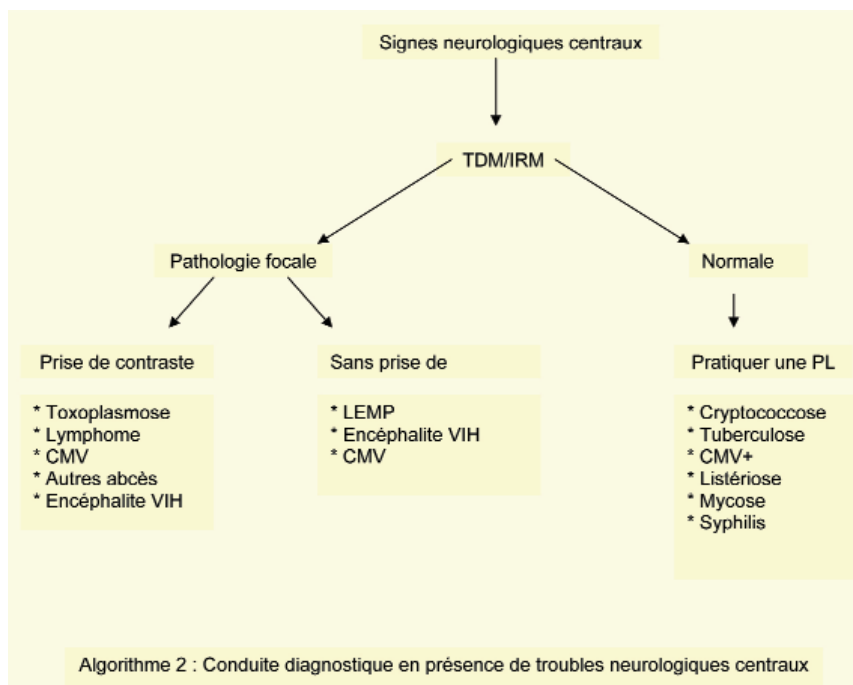
Le diagnostic peut être évoqué sur l'IRM cérébrale montrant des lésions avec hyposignaux dans la substance blanche sans effet de masse et non rehaussées par le produit de contraste avec un hypersignal en T2. La détection du génome viral par PCR dans le LCR, plus rarement, dans une biopsie cérébrale, permet de confirmer le diagnostic [2].

Il n'existe pas de traitement spécifique du virus. La restauration immunitaire obtenue par le traitement antirétroviral permet une amélioration du pronostic.

**1.2.6 – Encéphalite à VIH :** Elle est en rapport avec le neurotropisme du VIH. Elle survient à des stades variables de l'immunodépression et se traduit par des troubles des fonctions supérieures, troubles de la mémoire, troubles psychiques et l'installation progressive d'un syndrome démentiel. À un stade évolué, des déficits neurologiques, des crises convulsives peuvent survenir.

La TDM cérébrale et, mieux, l'IRM permettent d'évoquer le diagnostic devant des prises de contraste de gadolinium dans la substance blanche en T2 associées à un stade tardif à une atrophie cortico-sous-corticale. L'absence d'hyposignal franc en T1 est évocatrice et permet de la différencier d'une LEMP [2, 7].

L'efficacité de la l'AZT à forte dose, par voie intraveineuse, vient parfois confirmer un diagnostic suspecté d'encéphalite à VIH. Le pronostic de l'encéphalite à VIH reste encore extrêmement grave [2].



## 1.3 – Infections bactériennes

**1.3.1- Tuberculose :** Elle représentait la deuxième infection opportuniste en Tunisie après la candidose avec une fréquence de 16,8% avant l'ère de la trithérapie [29].

La tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de l'infection à VIH. Les formes pulmonaires surviennent plus volontiers à un stade précoce alors que les formes extra-pulmonaires sont plus tardives. Chez les patients ayant plus de 200 à 250 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>, la symptomatologie clinique de la tuberculose pulmonaire est proche de celle observée chez les patients immunocompétents (altération progressive de l'état général, fièvre vespérale, sueurs nocturnes, toux traînante, parfois douleur thoracique et dyspnée). Radiologiquement tous les aspects peuvent être observés : infiltrats uni ou bilatéraux, localisés ou non aux lobes supérieurs, foyers systématisés uni ou plurilobaires, miliaires, cavernes typiques des sommets. L'association à des adénopathies hilaires ou médiastinales, ou à une pleurésie est évocatrice. Par ailleurs, l'IDR à la tuberculine est souvent positive (> 70% des cas). En cas de prélèvement biopsique, l'histologie montre des lésions habituelles caractérisées par la présence de granulome et de nécrose caséeuse.

A un stade plus avancé d'immunodépression (100 à 250 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>), la tuberculose pulmonaire touche volontiers les bases, peut entraîner une miliaire, une pleurésie ou diffuser aux organes extra-thoraciques. Les signes radiologiques peuvent être atypiques, l'IDR à la tuberculine est moins souvent positive (33% des cas) et les granulomes sont moins marqués. Lorsque les lymphocytes CD 4 sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>, la tuberculose est volontiers extra-pulmonaires (ganglionnaire profonde ou superficielle, hépatique, splénique, méningée), la radiographie pulmonaire peut être normale, l'IDR à la tuberculine est

fréquemment négative, l'absence de granulomes à l'histologie est fréquente contre une pullulation de BAAR dans les tissus [7]. A ce stade, une réaction tuberculinique positive a une valeur diagnostique importante.

La tuberculose est l'une des principales causes de fièvre prolongée inexpliquée au cours de l'infection par le VIH.

Le diagnostic peut être orienté par la découverte de BAAR à l'examen direct des tubages gastriques (positivité de l'ordre de 40 à 50% des cas). *Mycobacterium tuberculosis* peut également être recherché dans les divers prélèvements locaux. En présence d'un tableau évocateur de tuberculose, la PCR peut être utile avant d'entreprendre des examens invasifs (fibroscopie pulmonaire, biopsie pleurale) si l'examen direct des prélèvements est négatif. En cas de fièvre prolongée, la ponction biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic dans environ 40% des cas [7]. La confirmation par la culture nécessite 3 à 6 semaines et au moindre doute un traitement d'épreuve, éventuellement sans rifampicine, doit être mis en route. La réponse favorable survient en moyenne dans les 2 semaines.

Une étude Tunisienne a montré que 44% des patients développent une tuberculose avant l'apparition d'autres infections opportunistes. La tuberculose est dans 80% des cas pulmonaire et dans 20% des cas extra-pulmonaire et disséminée [47].

L'IDR à la tuberculine est négative dans 73% des cas. La présence de BAAR à l'examen direct était notée dans 50% des cas [47].

Le traitement repose sur une quadrithérapie : isoniazide (4-5 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j) + éthambutol (20-25 mg/j) + pyrazinamide (25-30 mg/kg/j) pendant 2 mois suivie de 4 à 10 mois de bithérapie (rifampicine + isoniazide) selon la localisation tuberculeuse.

Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie à l'isoniazide.

Le traitement intermittent de la tuberculose (une ou deux fois par semaine), n'est pas recommandé en raison du risque important d'apparition de résistance à la rifampicine, particulièrement pendant les premiers mois du traitement et en cas d'immunodépression profonde. La forme pulmonaire ou monoganglionnaire sera traitée pendant 6 mois, voire 9 mois, s'il existe une immunodépression profonde. Une durée de traitement de 12 mois ou plus est recommandée dans les formes disséminées, les formes pluriganglionnaires et les formes neuroméningées [2, 48, 49].

La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, est contre-indiquée avec tous les IP non potentialisés par du ritonavir car elle diminue leurs concentrations plasmatiques qui deviennent inférieures aux concentrations inhibitrices du virus. S'il n'y a pas d'alternative thérapeutique, l'utilisation concomitante de rifampicine et d'un IP potentialisé par du ritonavir est possible, sous réserve d'augmenter la posologie de l'IP et de pouvoir mesurer ses concentrations plasmatiques. L'association des INNTI avec la rifampicine est à l'origine d'une baisse de leur concentration plasmatique d'environ 30%. L'utilisation concomitante de la rifampicine et de l'efavirenz est possible sous réserve d'une augmentation de sa posologie à 800 mg/j et d'un contrôle régulier de sa concentration, en particulier chez les patients de faible poids [2, 49, 50].

**1.3.2 - Mycobactérioses atypiques :** Elles surviennent à un stade avancé de l'immunodépression (lymphocytes CD4 < 50/mm3). La mycobactéριοse atypique la plus



fréquente est due à *Mycobacterium avium* intracellulaire. Les infections à *M. kansasii* et *M. xenopi* sont plus rares.

Elles sont responsables d'infections disséminées avec fièvre, altération de l'état général et perte de poids, sueurs nocturnes profuses et anémie, et plus rarement des formes localisées (ganglionnaire, hépatique, splénique, digestive, cutanée, cérébrale, etc.) [51, 52].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des mycobactéries sur prélèvement sanguin, de liquide biologique ou par biopsie osseuse ou ganglionnaire.

*M. kansasii* est sensible au traitement antituberculeux sauf au pyrazinamide. Les autres mycobactéries sont résistantes aux antituberculeux habituels.

Le traitement repose sur l'association clarithromycine (1 à 1,5 g/j) + éthambutol (15 mg/kg/j) + rifabutine (300 mg/j). Le traitement d'attaque est prolongé 3 à 6 mois selon les résultats cliniques, microbiologiques et la restauration immunitaire [2, 7, 48, 49, 51].

Il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles entre rifabutine et les antirétroviraux (INNTI et IP). Il en est de même pour la clarithromycine dont la métabolisation peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés.

En cas d'échec, il est recommandé d'associer un traitement par amikacine (15 mg/kg/j), voire d'introduire un traitement par fluoroquinolones, en particulier par la moxifloxacine (400 mg/j), compte tenu de sa bonne activité *in vitro* sur les mycobactéries. Cette dernière, non encore disponible en Tunisie, peut être remplacée par la ciprofloxacine, 750 mg, 2 fois/jour.

Le traitement d'entretien repose sur l'association clarithromycine (1 g/j) + éthambutol (15 mg/kg/j).

L'azithromycine (600 mg/j) est une alternative à la clarithromycine qui présente l'avantage de ne pas avoir d'interaction avec les IP ou les INNTI. Le traitement doit être prolongé à vie en l'absence de restauration immunitaire et pour une durée totale de 12 mois minimum si une trithérapie antirétrovirale est débutée [50, 51, 53].

**1.3.3 - Autres infections bactériennes :** L'infection par le VIH est responsable d'infections bactériennes récidivantes, en particulier ORL et bronchopulmonaires, dues à des bactéries communautaires telles que *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* [54]. *Pseudomonas aeruginosa* peut être responsable chez les malades hospitalisés et à un stade avancé de l'immunodépression. Les sinusites maxillaires sont fréquentes. Les pneumonies récidivantes sont un critère classant au stade C (SIDA) de la classification des CDC [2, 55].

Les infections nosocomiales telles que les septicémies sur cathéter sont également fréquentes, elles sont dues à des bactéries hospitalières souvent résistantes aux antibiotiques.

Les IST bactériennes (syphilis, gonococcie, infections à *Chlamydia*) sont relativement fréquentes. Leur dépistage large est fortement recommandé.

Plus rarement, on peut observer une infection à *Bartonella quintana* responsable de l'angiomatose bacillaire caractérisée par des lésions cutanées violacées pseudo-kaposiennes, de péliohe hépatique et de fièvre prolongée. Le traitement repose sur un macrolide pendant 21 jours.

Les bactériémies à salmonelles non typhiques (*Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*) sont devenues rares depuis l'utilisation de la zidovudine [49]. Les salmonelles non typhiques peuvent être responsables d'infections nosocomiales graves chez les patients infectés par le VIH [56].

Tableau 15 : Traitements des infections opportunistes [57].

Agents	Traitement (dose quotidienne)	Alternative (dose quotidienne)	Traitement d'entretien
<b>Parasites et champignons</b>			
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (ex-carinii)	Triméthoprime (20 mg/kg) + sulfaméthoxazole (100 mg/kg) per os ou IV x 20 jours	Pentamidine (2 à 3 mg/kg) IV Pentamidine aérosol (300 mg) Atovaquone (750 mg x 2/j)	Cotrimoxazole 2 cp/j ou dapsone (50 mg/j) ou pentamidine aérosol 300 mg/mois
<i>Toxoplasma gondii</i>	Pyriméthamine (100 mg J1, puis 50-75 mg) + sulfadiazine (4-6 g) 4 à 6 semaines	Pyriméthamine (50-75 mg) + clindamycine (2,4 g) + acide folinique (25 mg) ou pyriméthamine (50 mg) + atovaquone (1500 mg x 2) + acide folinique (25 mg/j)	Pyriméthamine (25 mg/j) + sulfadiazine (2 g/j) ou clindamycine (1,2 g/j) + ac folinique (50 mg/sem) ou Cotrimoxazole 2 cp/j
<i>Isospora belli</i>	Triméthoprime (7 mg/kg) + sulfaméthoxazole	Pyriméthamine (50 mg) + acide folinique (25 mg)	
Cryptosporidies	Paromomycine (1 g x 4)		
Microsporidies	Albendazole (400 mg x 2)		
<i>Encephalitozoon Intestinalis</i> <i>E. bienusii</i>	Fumagilline (20 mg x 3)		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg) + flucytosine (100 mg/kg) IV, pendant 15 jours	Fluconazole (400-800 mg) per os ou IV ; 6-8 semaines	Fluconazole (200-400 mg/j)
<i>Candida albicans</i> (oropharynx) <i>Candida albicans</i> (œsophage)	Amphotéricine B (locale) nystatine (locale) Fluconazole (100 à 200 mg) per os	Fluconazole (50-100 mg) per os Kétoconazole (800 mg)	
<b>Bactéries</b>			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide ± éthambutol (10 mg/kg ; 5 mg/kg ; 25-30 mg/kg ; 20 mg/kg)	Rifabutine (300 mg) Moxifloxacin (400 mg)	
<i>Mycobacterium avium</i>	Clarithromycine + éthambutol + rifabutine (1 à 1,5 g ; 20 mg/kg ; 300 à 450 mg)	Amikacine 10 mg/kg Ciprofloxacine (1,5 g) Azithromycine (600 mg)	
Salmonelles	Fluoroquinolones per os	Selon antibiogramme	
<b>Virus</b>			
CMV	Ganciclovir IV (10 mg/kg) pendant 3 semaines	Foscarnet IV (180 mg/kg) pendant 3 semaines	Foscarnet (120 mg/kg/j)
HSV	Aciclovir (10 mg/kg x 3) IV Valaciclovir (1 g x 2/j)	Foscarnet ou cidofovir (souches aciclovir-R)	Valaciclovir (1 g/j)
VZV	Aciclovir IV (10 mg/kg x 3) Valaciclovir (500 mg x 3)		

## 2- Prophylaxie primaire des infections opportunistes

L'efficacité des multithérapies antirétrovirales a permis une réduction d'environ 80% de la fréquence des infections opportunistes en empêchant la progression du déficit immunitaire. Chez les patients qui découvrent leur séropositivité à un stade avancé, la prophylaxie des infections opportunistes constitue un élément très important de l'amélioration de la survie, de la morbidité et de la qualité de vie, dans l'attente d'une restauration immunitaire efficace et durable. La prophylaxie primaire des infections opportunistes est particulièrement indiquée chez les patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> (ou moins de 15%). Les principales infections nécessitant une prophylaxie primaire et/ou secondaire ainsi que les protocoles prophylactiques correspondants figurent sur le tableau 16.

Tableau 16 : Prophylaxies primaire et secondaire des infections opportunistes

Microorganisme	Prophylaxie primaire		Prophylaxie secondaire
	Conditions d'initiation	Molécules	Molécules
<i>Pneumocystis</i>	CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	Cotrimoxazole 2 cp/j (160/800 mg) ou dapsons 50 mg/j ou aérosol pentamidine 300 mg/mois ou atovaquone 1500 mg/j	Idem Prophylaxie primaire
<i>Toxoplasma gondii</i>	CD4 < 100/mm <sup>3</sup>	Cotrimoxazole 2 cp/j (160/800 mg) ou pyriméthamine (50 mg/sem) + dapsons (50 mg/j) + acide folinique 25 mg/sem	Pyriméthamine (25-50 mg/j) + (sulfadiazine 2 g/j ou clindamycine 1,2 g/j) + acide folinique 25 mg/j
<i>M. tuberculosis</i>	IDR > 10/mm Contage	Isoniazide + Vit B6 : 9 mois Ou isoniazide-rifampicine : 3 mois Ou rifampicine-pyrazinamide : 2 mois	Inutile
<i>M. avium intracellulaire</i>	CD4 < 50-75/mm <sup>3</sup>	Azithromycine 2 gélules/sem	Clarithromycine 1 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j
<i>Cytomégalo virus</i>	Non recommandée (surveillance F0 tous les 2 mois sauf si antigénémie pp65 nettement positive)		Valganciclovir PO, 900 mg/j. Foscarnet IV, 120 mg/kg/j. Ganciclovir IV, 5 mg/kg 5 j/7. Cidofovir IV, 5 mg/kg/15 j (uniquement dans les rétinites)
<i>Cryptocoque</i>	Non recommandée		Fluconazole, 200 mg/j
<i>Candida</i>	Non recommandée		Fluconazole, 100 à 200 mg/j en cas de récurrences fréquentes
HSV	Non recommandée		Valaciclovir, 1000 mg/j si herpès invalidant et > 4-6 récurrences/an

Lorsque sous trithérapie antirétrovirale efficace, la restauration immunitaire permet une remontée du taux des lymphocytes CD4 au-delà de 200/mm<sup>3</sup> (et > 15%) depuis au moins 6 mois, les prophylaxies primaires ou secondaires de la pneumocystose et de la toxoplasmose ainsi que le traitement d'entretien d'une cryptococcose contrôlée peuvent être interrompus.

De même il est possible, lorsque sous trithérapie antirétrovirale la restauration immunitaire permet de retrouver un taux confirmé de lymphocytes CD4 > 100/mm<sup>3</sup> depuis au moins 6 mois, d'arrêter la prophylaxie primaire ou secondaire de l'infection à *Mycobacterium avium* ou la prophylaxie secondaire d'une infection à CMV. Il faut être prudent lors de ces interruptions de prophylaxie, il convient d'assurer une surveillance clinique (dont le fond d'œil pour le CMV) et biologique attentive et régulière.

### 3- Instauration d'un traitement antirétroviral dans un contexte d'infection opportuniste

Le traitement par les antirétroviraux de l'infection à VIH entraîne une reconstitution des réponses immunitaires et permet une diminution de la fréquence et de la mortalité des infections opportunistes. Cependant, les bénéfices de l'instauration immédiate d'un traitement antirétroviral durant une infection opportuniste aiguë symptomatique n'ont été démontrés que lorsque aucun traitement spécifique et efficace de l'infection opportuniste n'est pas disponible. En revanche, aucune étude clinique ne démontre de façon satisfaisante que l'instauration d'un traitement antirétroviral ait une influence sur l'évolution d'une infection opportuniste pour laquelle il existe un traitement spécifique, exception faite de la tuberculose.

Les arguments en défaveur de l'instauration d'un traitement antirétroviral urgent sont :

- la toxicité additive du traitement spécifique de l'infection opportuniste et des antirétroviraux ;
- les interactions médicamenteuses entre les composantes de ces deux traitements ;
- le risque potentiel de syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) qui complique la prise en charge des patients infectés par le VIH [14].

**3.1- Le syndrome de reconstitution immunitaire :** ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques liées à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'un agent infectieux ou non infectieux.

La survenue d'un SRI est un événement fréquent, observé chez près d'un tiers des patients au cours de la tuberculose, des infections à Mycobactéries atypiques, des infections à Cryptocoque ou liées au cytomégalovirus. De nombreux autres agents infectieux peuvent être à l'origine de SRI, ainsi que des pathologies auto-immunes ou inflammatoires. La physiopathologie, peu élucidée, associe une reconstitution des réponses immunitaires acquises et innées, ainsi que des phénomènes inflammatoires sous le contrôle du polymorphisme génétique de l'hôte. Les principaux facteurs de risque de la survenue d'un SRI sont représentés par l'immunodépression profonde ( $CD4 < 50/mm^3$ ), la présence d'une infection opportuniste disséminée, l'introduction rapide du traitement antirétroviral chez les patients traités pour une infection opportuniste.

Une meilleure connaissance du SRI et de ses facteurs favorisants est nécessaire afin d'améliorer le diagnostic et de développer des stratégies préventives. Les manifestations du SRI sont polymorphes et le diagnostic est complexe. Le diagnostic de SRI doit être évoqué devant l'association des critères suivants :

- Apparition de manifestations cliniques, biologiques ou morphologiques après l'introduction du traitement antirétroviral chez un patient infecté par le VIH.
- Manifestations non expliquées par un effet indésirable des traitements, par une infection opportuniste ou communautaire nouvellement acquise, par un échec du traitement d'une infection (résistance, inobservance...) ou par l'évolution d'une infection préalablement identifiée [59-62].
- Survenue de ces manifestations dans un contexte d'efficacité du traitement antirétroviral : baisse significative de la CVP et, habituellement, augmentation des lymphocytes CD4 en valeur absolue et/ou en pourcentage [58-62].

La prise en charge thérapeutique des SRI n'est pas codifiée. La reconstitution immunitaire étant l'objectif du traitement antirétroviral, l'arrêt de cette thérapie n'est pas indiqué. La corticothérapie paraît efficace même si elle reste un traitement peu recommandé chez les immunodéprimés [14, 58].

**3.2- Instauration du traitement antirétroviral :** En général, il est recommandé de commencer un traitement antirétroviral le plus tôt possible chez tout patient atteint d'une infection opportuniste pour laquelle aucun traitement efficace n'est disponible : cryptosporidiose, microsporidioses, LEMP et sarcome de Kaposi.

Dans le cas des infections opportunistes pour lesquelles on dispose d'un traitement spécifique efficace, il est préférable d'attendre la fin du traitement d'attaque avant de commencer le traitement antirétroviral afin de diminuer le risque de toxicité additive et d'interactions médicamenteuses. Le risque de développer une seconde infection opportuniste

est faible lorsque le traitement spécifique de l'infection est de courte durée, comme dans le cas de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, l'encéphalite à *Toxoplasma gondii*, la méningite à *Cryptococcus neoformans* et la rétinite à CMV. Il est possible alors d'envisager de commencer le traitement antirétroviral au moment du passage au traitement d'entretien.

Si le traitement spécifique de l'infection opportuniste est prolongé, il est préférable de commencer le traitement antirétroviral avant sa fin pour réduire au minimum le risque de développer une seconde infection. Dans ce cas, il est recommandé d'attendre une réponse clinique stable au traitement de l'infection opportuniste pour assurer une meilleure tolérance aux antirétroviraux. Cette recommandation s'applique surtout pour la tuberculose et l'infection disséminée à *Mycobacterium avium* en raison de la fréquence élevée d'effets indésirables (neuropathie périphérique, éruption cutanée et hépatotoxicité) et surtout du risque de SRI associé à la tuberculose qui semble significativement plus élevé avec une symptomatologie plus sévère si la thérapie antirétrovirale est débutée précocement, notamment au cours des deux premiers mois du traitement antituberculeux. L'évolution de l'infection à VIH (décès et infection opportuniste) n'est pas plus rapide si le traitement antirétroviral est instauré entre deux et six mois après les antituberculeux que durant les deux premiers mois de traitement antituberculeux. Par contre, elle est plus rapide si le traitement antirétroviral est débuté après la fin du traitement antituberculeux. Il semble que les meilleurs résultats soient obtenus avec l'instauration du traitement antirétroviral deux mois après l'introduction d'un traitement antituberculeux [14].

Le traitement antirétroviral des patients présentant des symptômes et qui développent une infection opportuniste ne doit pas être interrompu à moins d'un risque important de toxicité, d'intolérance ou d'interactions. Un traitement antirétroviral modifié par une combinaison plus adéquate doit être envisagé [14].

#### **Recommandations d'instauration d'une trithérapie antirétrovirale dans un contexte d'infection opportuniste**

- Instauration précoce : en cas de cryptosporidiose, microsporidiose, maladie de Kaposi, LEMP.
- Instauration à la fin du traitement d'attaque : en cas de pneumocystose, toxoplasmose, méningite à *Cryptococcus*, rétinite à CMV.
- Instauration entre 2 à 6 mois avec une réponse clinique stable : en cas de tuberculose ou de mycobactériose atypique.

## **4- Manifestations cliniques et traitement des néoplasies**

**4.1 - Maladie de Kaposi :** La maladie de Kaposi est liée à l'infection par le Human Herpes Virus 8 (HHV8). Dans les pays occidentaux, elle s'observe presque uniquement chez les homosexuels. La forme cutanéomuqueuse est la plus fréquente. Son diagnostic est :

- Clinique : apparition de macules, de plaques ou de nodules cutanés infiltrés, violacés, évoluant en plaques, débutant volontiers au niveau des extrémités. Les lésions muqueuses sont fréquentes, particulièrement au niveau du palais.

- Histologique : présence de signes de prolifération angiomateuse et fibroblastique (cellules fusiformes).

La sérologie et la PCR HHV-8 ne sont pas recommandées dans le diagnostic ou le suivi thérapeutique [14].

La survenue de la maladie n'est pas corrélée au degré d'immunodépression. Par contre, sa progression est d'autant plus rapide que le déficit immunitaire est profond. La maladie évolue vers une extension progressive cutanée et viscérale (poumons, tube digestif, foie, cerveau...). L'atteinte pulmonaire constitue un facteur de gravité, de mauvais pronostic.

Chez un patient ne recevant pas d'antirétroviraux, le traitement antirétroviral constitue le traitement de fond de la maladie de Kaposi avec une réponse quasi complète chez la grande majorité des malades en 3 à 6 mois. Dans les formes viscérales, une poussée parfois grave, assimilée à un syndrome de reconstitution immunitaire, peut survenir dans le mois qui suit l'instauration du traitement antirétroviral. Il est donc recommandé de surveiller étroitement toute maladie de Kaposi dans les trois premiers mois qui suivent l'instauration du traitement antirétroviral.

Dans les formes cutanées gênantes, l'adjonction d'un traitement local peut être envisagé : laser, cryothérapie, chimiothérapie intralésionnelle (vinblastine ou bléomycine), radiothérapie.

Dans les formes évoluées symptomatiques, invalidantes, en présence de lésions viscérales, en particulier pulmonaires, ou devant une poussée contemporaine de reconstitution immunitaire, il est recommandé d'initier parallèlement au traitement antirétroviral une chimiothérapie systémique [7, 11, 14, 63].

**4.2- Maladie de Castelman :** C'est une maladie rare. Elle correspond à un syndrome lymphoprolifératif rare, associé au HHV-8. La présentation clinique est proche de celle des lymphomes avec fièvre, adénopathies et hépato-splénomégalie. Son traitement repose sur la chimiothérapie [7, 11, 14].

**4.3 - Lymphomes :** Ils représentent une des principales causes de mortalité des patients infectés par le VIH. Ils sont d'autant plus fréquemment associés au virus d'Epstein Barr que le déficit immunitaire est avancé. Leur fréquence est plus élevée chez les patients infectés par le VIH (200 à 500 fois) que dans la population générale. Il peut s'agir de lymphome cérébral primitif, de maladie de Hodgkin ou de lymphomes non hodgkiniens systémiques. Parmi ces derniers, on distingue :

- Le lymphome de Burkitt qui est principalement ganglionnaire et survient à un stade précoce de l'infection à VIH (lymphocytes CD4 > 200/mm3).
- Le lymphome immunoblastique qui est volontiers extra-ganglionnaire et survient à un stade avancé de l'immunodépression (lymphocytes CD4 < 100/mm3).

Leur traitement repose sur la chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie. Leur prise en charge doit être réalisée dans les services de carcinologie [7, 11, 14].

**4.4 – Cancers et infections par les papillomavirus humains (HPV) :** Les HPV sont responsables du cancer du col utérin chez la femme. La fréquence élevée de ce cancer chez les femmes séropositives pour le VIH impose la pratique d'un frottis cervical de dépistage à la découverte de la séropositivité, puis tous les ans.

En présence d'anomalie cytologique, une colposcopie doit être systématiquement réalisée. Elle permet de repérer les lésions et d'orienter les prélèvements biopsiques.

En présence d'atypies cellulaires sur le frottis cervical, le diagnostic d'infection à HPV peut

être confirmé par une recherche des sous-types d'HPV oncogènes à partir d'un prélèvement cervical par hybridation et/ou PCR.

Le traitement repose sur la chirurgie associée ou non à la radiothérapie en fonction du stade de la tumeur [7, 11, 14].

La vaccination anti-HPV est préconisée à l'adolescence. Son efficacité thérapeutique est décevante chez les femmes présentant une maladie du col à HPV en dehors de tout contexte d'immunodépression [14].

Les HPV sont également responsables de cancers ano-rectaux chez l'homme [14].

## CO-INFECTION AVEC LE VIRUS DE L'HEPATITE B ET/OU C.

Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB/VHD sont fréquentes et constituent des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes traitées pour le VIH. La séroprévalence de l'hépatite B et C est plus élevée dans certains groupes à risque : Ag HBS (hétérosexuels, homosexuels et toxicomanes), anticorps anti-VHC (toxicomanes). En Tunisie, une étude multicentrique portant sur 362 patients infectés par le VIH a montré que 39,7% des patients avaient des anticorps anti-VHC, parmi eux 78,4% sont des usagers de drogues par voie intraveineuse [64]. Ce taux est très élevé comparativement à la séroprévalence de l'hépatite C dans la population générale qui est de l'ordre de 1,2% [64].

Le dépistage du VHC et VHB doit donc être renforcé chez les patients infectés par le VIH. Il doit être répété de façon systématique et régulière chez les patients qui restent soumis à des risques (partenaires multiples, toxicomanies).

La principale difficulté de ces deux infections virales est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge spécialisée et pluridisciplinaire (infectiologue, hépatologue, virologue, psychologue, etc.) est nécessaire.

Le taux d'hépatotoxicité des antirétroviraux est nettement majoré chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH. De plus, certains antirétroviraux semblent plus hépatotoxiques que d'autres, notamment le ritonavir à dose thérapeutique, la névirapine, la stavudine et la didanosine. Un suivi étroit du bilan hépatique doit donc être effectué après l'instauration d'un traitement antirétroviral chez ces patients.

L'administration combinée de didanosine et de ribavirine augmente la concentration des métabolites phosphorylés de didanosine, ce qui accroît le risque de pancréatite, d'acidose lactique et de décompensation hépatique. Cette combinaison est donc contre indiquée. Il est nécessaire de changer la didanosine pour un autre INTI avant de commencer le traitement de l'hépatite C à base d'interféron et de ribavirine. La ribavirine peut aussi potentialiser le risque d'acidose lactique attribuable à la stavudine. L'administration combinée de zidovudine et de ribavirine montre une toxicité hématologique additive d'où l'intérêt d'une surveillance régulière de la NFS [14, 65].



La prise en charge de la co-infection VIH et VHB est particulière car certains antirétroviraux, comme la lamivudine et l'emtricitabine ainsi que le ténofovir sont aussi actifs contre le VHB. Le traitement de l'hépatite B est habituellement recommandé lorsque les transaminases sont supérieures à deux fois la normale, que l'AgHBe est positif et/ou que la charge virale VHB (ADN-VHB) est supérieure à 100000 copies/ml. Des lésions nécrotico-inflammatoires à la biopsie hépatique sont aussi un argument en faveur du traitement [66, 67].

Lorsqu'un patient co-infecté (VIH-VHB) suit un traitement antirétroviral, celui-ci doit comprendre au moins un INTI avec une activité anti-VHB [14, 66]. La lamivudine a fait ses preuves dans le traitement du VHB chez les patients infectés par le VIH, en entraînant un taux global de réduction de l'ADN-VHB sous le seuil de détection de 40 à 87% pour des suivis allant de 14 à 52 mois [14]. Cependant, le développement de résistance du VHB à la lamivudine (mutant YMDD) est plus rapide chez les patients co-infectés avec le VIH que les patients mono-infectés au VHB (9% contre 67% à 4 ans) [14].

**Points essentiels :**

- La didanosine et la stavudine sont à éviter en association avec la ribavirine : risque important de toxicité.
- La toxicité hématologique de la zidovudine est majorée en association avec la ribavirine.

## VACCINATION

L'immunogénicité des vaccins est diminuée chez le patient immunodéprimé surtout lorsque le taux des lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et la CVP est élevée. Il est préférable d'éviter toute vaccination dans ces conditions. La restauration immunitaire induite par le traitement antirétroviral pouvant être associée à une meilleure réponse vaccinale, il est recommandé d'attendre, si possible, pour vacciner que le taux de lymphocytes CD4 soit supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et la CVP contrôlée.

La stimulation des lymphocytes T par la vaccination peut induire une augmentation transitoire de la CVP, qui semble sans conséquence clinique péjorative.

Les vaccins vivants atténués (BCG, polio oral, varicelle) sont contre-indiqués, en particulier en cas de déficit immunitaire sévère, en raison d'un risque élevé de complications.

Les recommandations actuelles des différentes vaccinations pour les personnes infectées par le VIH figurent sur le tableau 17.

Tableau 17 : Recommandations actuelles des différentes vaccinations pour les personnes infectées par le VIH [14, 68].

Vaccinations	Recommandations pour les personnes infectées par le VIH
BCG	Contre-indiqué (risque de bécégite locorégionale ou généralisée).
Diphtérie	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin. Rappel recommandé tous les 10 ans.
Tétanos	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin. Rappel recommandé tous les 10 ans.
Fièvre typhoïde	Possible.
Fièvre jaune	Contre-indiquée chez les patients ayant des CD4 < 200/mm <sup>3</sup> .
Grippe	Vaccination antigrippale annuelle recommandée. Protection vaccinale de l'ordre de 70% chez les patients ayant plus de 200 CD4/mm <sup>3</sup> .
Hépatite virale A	Recommandée chez les patients co-infectés par le VHB ou le VHC, présentant une hépatopathie chronique, personnes à risque (toxicomane, homosexuel). Contrôle de la séroconversion après vaccination.
Hépatite virale B	Limitée aux personnes particulièrement exposées et réceptives. Vérifier les taux d'anticorps anti-HBs après vaccination.
Méningocoques A et C	Possible.
Poliomyélite (vaccin inactivé)	Peut être pratiquée.
Infections à pneumocoque (23 valences)	Recommandée chez les patients ayant des CD4 > 500/mm <sup>3</sup> . Peut être administrée chez les patients avec des CD4 > 200/mm <sup>3</sup> , en présence de facteurs de risque d'infection à pneumocoque.
Varicelle	Contre-indiquée.
Rubéole-Oreillons- Rougeole	Possible si CD4 > 200/mm <sup>3</sup> .

## PREVENTION DE L'INFECTION A VIH

Le retard de développement de la vaccination contre le VIH est dû encore à plusieurs difficultés liées à la variabilité génétique du virus et à l'obtention d'une immunité solide et durable au niveau des muqueuses [69].

La prévention reste un élément primordial pour éviter de contracter l'infection. Les différents axes de prévention varient en fonction de la voie de transmission.

### 1- Prévention de la transmission sexuelle

Elle repose surtout, comme pour les autres IST, sur la sensibilisation et l'information des jeunes sur les pratiques sexuelles à risque et l'incitation à l'utilisation systématique du préservatif.

Dans son exercice quotidien, le médecin doit en plus des conseils spécifiques à chaque infection, écouter, éduquer, rappeler et renforcer les messages de prévention visant à s'éloigner des pratiques à risque et à modifier les comportements.

L'éducation pour la santé dans le but de prévenir les IST et l'infection à VIH doit intéresser l'utilisation correcte et systématique du préservatif, la réduction du nombre de partenaires sexuels, la reconnaissance des symptômes et l'accès rapide aux soins en cas de suspicion d'infection [70]. En présence de comportements à risque ou d'une IST, le médecin doit proposer

un dépistage de l'infection à VIH. Le test de dépistage doit être toujours volontaire. Il doit être toujours pratiqué dans le respect de l'intimité de la vie privée et de la confidentialité. Des conseils doivent être fournis au patient avant et après le test. Avant de pratiquer le test, le médecin doit vérifier les connaissances du client sur l'infection à VIH et les moyens de prévention afin de les corriger, il doit également le préparer psychologiquement au résultat du test.

**Erreur à éviter :** Demander un test de dépistage sans le consentement du patient.

L'annonce de la séropositivité doit toujours se faire après confirmation du test de dépistage, sans précipitation, dans une atmosphère de confiance et en assurant un soutien psychologique adapté. Il faut toujours expliquer clairement au patient la signification d'un test positif. L'annonce de la séropositivité doit être suivie par des conseils pour la réduction des risques. Un test négatif peut procurer au client des sentiments de fausse sécurité, le médecin doit expliquer au client la signification de la négativité du test et de l'intérêt de refaire le test après 3 mois en cas d'exposition récente à un risque. Le médecin doit également profiter de cette occasion pour délivrer des messages de prévention et encourager le client à s'approprier un comportement sans risque.

Le dépistage est un élément important de la stratégie de prévention, il présente plusieurs avantages : freiner la transmission de l'infection, donner directement des messages de prévention, prévenir la TME et améliorer l'accès aux soins. Pour les sujets infectés, une prise en charge spécialisée à un stade précoce est l'un des déterminants majeurs d'une meilleure qualité de vie et espérance de vie. La promotion du dépistage doit être davantage améliorée en Tunisie en tenant compte de trois facteurs importants : l'accessibilité des lieux de dépistage, l'anonymat et la gratuité.

**Point essentiel :**

- Le test de dépistage est un élément important de la prévention. Il doit être toujours pratiqué dans le respect de la confidentialité et accompagné d'un counseling avant et après sa réalisation.

Un traitement prophylactique par des antirétroviraux peut être proposé après une exposition sexuelle au VIH (rupture de préservatif, rapport sexuel non protégé, viol). Cette prophylaxie est recommandée lorsque le partenaire est connu infecté par le VIH. Si le statut VIH du partenaire est inconnu et que celui-ci est d'accord pour être testé, le traitement peut être débuté puis interrompu si la sérologie est négative. Si le partenaire est perdu de vue ou ne veut pas être testé, la décision de traiter dépend de son appartenance à un groupe à risque, du type d'exposition et des facteurs pouvant augmenter la transmission du VIH (infection ou ulcération génitale, saignement). En cas de viol, une prophylaxie est systématiquement envisagée.

Le délai de mise en route de la prophylaxie ne doit pas excéder 48 heures. Le traitement proposé comporte une association de deux INTI (en général : AZT + 3TC) et d'une IP (en général l'indinavir) pendant 4 semaines. Il faut tenir compte d'une éventuelle grossesse en

cours, de la prise de contraceptifs oraux ou d'autres médicaments pouvant interférer avec les antirétroviraux. Le risque de transmission du VHB étant élevé, une vaccination doit être proposée, associée à une injection d'immunoglobulines en cas de contact VHB documenté.

## 2- Prévention de la transmission sanguine

Elle comporte essentiellement trois aspects :

- La prévention chez le toxicomane par voie intraveineuse par l'aide au sevrage et l'accès aux seringues à usage unique.
- La prévention de la transmission sanguine par le dépistage systématique des dons de sang et d'organes. En Tunisie, un dépistage systématique chez les donneurs de sang a été instauré depuis 1987.
- La prévention en milieux de soins par l'utilisation de matériel à usage unique ou d'une stérilisation adaptée et l'établissement de mesures de précautions vis-à-vis des accidents d'exposition sanguine (tableau 18) [14]. Une enquête tunisienne récente montre une bonne connaissance des risques de la part du personnel paramédical contre une insuffisance dans l'application des mesures préventives recommandées [71]. Les indications de la prophylaxie post-exposition vis-à-vis du VIH figurent dans le tableau 19.

Tableau 18 : Précautions universelles de la prévention des risques d'accident exposant au sang

Pratiques	Indications
Lavage et/ou désinfection (solutions hydro-alcooliques) des mains	Systématiquement entre l'examen de deux patients, entre deux activités. Immédiatement en cas de contact avec des liquides potentiellement contaminants.
Port de gants (les gants doivent être changés entre deux patients, deux activités)	A l'occasion de soins à risque de piqûre et lors de la manipulation de tubes de prélèvements biologiques, linge et matériels souillés. Systématiquement lors des soins, lorsque les mains du soignant comportent des lésions.
Port de lunettes, masques ± sur blouses	En cas de risque de projection de sang ou de tout autre produit d'origine humaine (intubation, aspiration, endoscopie, actes opératoires, autopsie...).
Matériel souillé	Matériel piquant/tranchant à usage unique : ne pas recapuchonner les aiguilles, ne pas les désadapter à la main, déposer immédiatement après usage dans un conteneur adapté. Matériel souillé réutilisable : manipuler avec précautions.
Surfaces souillées par un produit d'origine humaine (sang ou autre produit)	Nettoyer, puis désinfecter avec de l'eau de Javel ou tout autre désinfectant approprié.
Transport du linge et des matériels souillés	Evacuer dans un emballage fermé étanche.
Au laboratoire	L'identification de prélèvements « à risque » est une mesure qui peut être dangereuse, car apportant une fausse sécurité. Les précautions déjà citées doivent être prises systématiquement. Ne jamais pipeter « à la bouche ». Port de gants systématique.
Au bloc opératoire	Porter deux paires de gants, notamment pour l'opérateur principal, lors de la suture des plans pariétaux. Porter des masques à visière ou des lunettes de protection. Utiliser des techniques opératoires limitant les risques.

L'indication du traitement est posée en prenant en compte le bénéfice lié à la possibilité d'une réduction du risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves liés au traitement. Le traitement post-exposition doit être réservé aux situations à risque identifiable de transmission du VIH (tableau 19). Ce traitement doit débuter rapidement (au plus tard 24 à 48 heures) et comporte une trithérapie incluant deux INTI et un IP/r, pour une durée totale de 28 jours. Un traitement post exposition est disponible dans les situations d'urgence dans les pharmacies des hôpitaux qui prennent en charge les patients infectés par le VIH.

L'efficacité préventive du traitement post-exposition au VIH est conditionnée par la précocité (24 à 48 heures) et l'adaptation du traitement au profil de résistance du virus du patient source. Un suivi sérologique de l'infection à VIH doit être assuré jusqu'à 4 mois en cas de traitement et jusqu'à 3 mois en l'absence de traitement. La prise en compte des autres risques viraux, particulièrement, le VHB et le VHC ne doivent pas être négligée [14].

Tableau 19 : Indications de la prophylaxie post-exposition vis-à-vis du VIH [14]

Risque et nature de l'exposition Accident exposant au sang	Patient source	
	Infecté par le VIH	de sérologie inconnue
Important : - piqûre profonde, aiguille creuse, dispositif intravasculaire (artériel ou veineux)	Prophylaxie Recommandée	Prophylaxie recommandée uniquement si personne source ayant des facteurs de risque
Intermédiaire : - coupure avec bistouri - piqûre avec aiguille IM ou SC - piqûre avec aiguille pleine - exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact supérieur à 15 minutes	Prophylaxie recommandée	Prophylaxie non recommandée
Minime : - autres cas - morsures ou griffures	Prophylaxie non recommandée	Prophylaxie non recommandée

### 3- Prévention de la transmission mère-enfant

Pour certaines femmes, la grossesse constitue, une occasion d'accéder aux soins ou de s'impliquer dans la prise en charge de leur santé. Les professionnels de santé exerçant dans les PMI, maternités, cliniques et cabinets privés doivent profiter de cette occasion pour proposer un dépistage volontaire de l'infection à VIH dans le but de réduire l'impact de l'infection à VIH et des autres IST sur la grossesse et de proposer de façon précoce des soins adaptés à la situation [8]. En présence de facteurs de risque de l'infection à VIH, le dépistage des partenaires des femmes enceintes doit être encouragé.

Toute femme enceinte infectée par le VIH qui décide de poursuivre la grossesse doit être informée sur les risques de TME, des possibilités thérapeutiques et des mesures préventives visant à réduire le risque de transmission de l'infection à son enfant.

Actuellement, il existe plusieurs moyens efficaces permettant de diminuer le risque de TME du VIH. Ces moyens visent à :

- Réduire au maximum la charge virale maternelle plasmatique et génitale par un traitement antirétroviral puissant.
- Eviter l'exposition du nouveau-né au VIH pendant le travail par une césarienne programmée.

- Réaliser une prophylaxie post exposition efficace par un traitement maternel efficace et un traitement postnatal du nouveau-né.

- Supprimer l'exposition postnatale au virus par l'interdiction de l'allaitement maternel.

La TME du VIH peut être réduite par les antirétroviraux associés à une césarienne programmée, quand elle est indiquée, et la contre-indication de l'allaitement maternel [8, 72-75].

Les mesures préventives (trithérapie, mode d'accouchement) varient en fonction des traitements antérieurs, du stade de la grossesse et du statut immuno-virologique de la mère [8, 72-75]. Les différentes mesures préventives sont résumées sur le tableau 20.

Tableau 20 : Mesures préventives de la TME du VIH

Situations	Modalités préventives
<b>Femme débutant une grossesse sous traitement antirétroviral</b>	
● CVP < 400 copies/ml	● Continuer même traitement
● CVP > 400 copies/ml	● Vérifier l'observance et procéder éventuellement à une modification du traitement initial
● Dans tous les cas	Arrêter ou éviter la prescription : ● de l'EFZ et la ddC ● des associations : d4T+ddl et d4T+3TC
<b>Femme débutant une grossesse en l'absence de traitement antirétroviral</b>	
● En présence d'une indication maternelle des ARV	Trithérapie associant 2 IN +IP après la 12 <sup>ème</sup> semaine de la grossesse : AZT + 3TC + SQV/r ou LPV/r
● En l'absence d'une indication maternelle des ARV	● Trithérapie au début du 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse (28 <sup>ème</sup> SA)
● En l'absence d'une indication maternelle des ARV et femme ne désirant pas recevoir une trithérapie	● AZT à partir de la 28 <sup>ème</sup> semaine de la grossesse + NVP en dose unique ● Césarienne programmée
<b>Femme enceinte non suivie et non traitée et/ou dont le diagnostic d'infection par le VIH a été tardif</b>	
● Diagnostic tardif après le 8 <sup>ème</sup> mois et avant le début du travail	● Trithérapie associant 2 IN + IP : AZT + 3TC + SQV/r ou LPV/r ● Césarienne programmée ● Renforcement du traitement du nouveau-né
● Diagnostic très tardif pendant le travail	● Perfusion d'AZT + dose unique de NVP ● Césarienne programmée ● Renforcement du traitement du nouveau-né
<b>Situations particulières</b>	
● Femme recevant un traitement antituberculeux	● Contre-indication des IP en association avec la rifampicine ● Eviter l'EFZ, si indication formelle au-delà du 1 <sup>er</sup> trimestre prescrire une posologie de 800 mg/jour
● Femme infectée par le VIH-2	● AZT en monothérapie ● La césarienne programmée n'est pas systématique

La césarienne programmée n'est plus systématique. Hormis les indications obstétricales et les femmes sous monothérapie par AZT, la césarienne est envisagée lorsque la CVP maternelle est détectable (>50 copies/ml) en fin de grossesse (36 semaines d'aménorrhée) sous trithérapie antirétrovirale. Il n'y a pas d'indication à la césarienne lorsque la CVP est indétectable à la 36ème semaine d'aménorrhée sous trithérapie [8]. En revanche, la césarienne est recommandée en cas de co-infection VIH-VHC.

Les progrès réalisés dans tous les domaines de l'infection à VIH et notamment dans celui de la thérapie antirétrovirale ont profondément changé la physionomie et le pronostic de la maladie. De maladie grave, rapidement progressive et mortelle lorsque le patient atteint le stade SIDA, l'infection à VIH est devenue latente et chronique.

La trithérapie antirétrovirale a non seulement amélioré le pronostic et la qualité de survie mais a également détourné les préoccupations du praticien. Bien qu'elles doivent toujours rester présentes à l'esprit en raison de leur gravité, les infections opportunistes, devenues moins fréquentes, ne représentent plus le problème majeur pour le praticien dans son exercice quotidien. Ce sont plus les problèmes liés à la thérapie antirétrovirale qui l'emportent actuellement. Une bonne connaissance du profil de toxicité à court et à long terme des différentes molécules est nécessaire. Les décisions concernant le moment d'initier le traitement antirétroviral et le choix initial de l'association doivent être bien réfléchis compte tenu de leur importance pour l'avenir thérapeutique du patient. Reste que l'efficacité thérapeutique est conditionnée par une bonne observance dont une grande part de responsabilité revient au praticien qui est dans l'obligation de bien préparer psychologiquement son patient pour une thérapie de longue durée avant de prescrire le traitement. Une préparation insuffisante au traitement, une mauvaise observance prévisible ou un choix de traitement peu puissant ou inadapté au mode vie du patient expose à des risques importants de progression clinique, de persistance de la réplication virale, d'apparition de résistance aux antirétroviraux et de dissémination de l'infection.

Ainsi, la prise en charge de l'infection à VIH, devenue plus complexe, nécessite des efforts de la part de toute l'équipe soignante. L'observance, élément important du succès thérapeutique, doit être évaluée à chaque consultation, la toxicité doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique régulier, le soutien psycho-social est indispensable au début et tout au long du suivi. Dans la majorité des cas, cette prise en charge doit être multidisciplinaire faisant intervenir principalement l'infectiologue et au besoin les autres spécialistes.

Depuis l'introduction de la trithérapie en Tunisie, le pronostic de l'infection à VIH s'est nettement amélioré avec une baisse significative de la mortalité allant de 45,1% à 7,8%. L'accès facile aux soins dans les différentes structures sanitaires, la disponibilité régulière de la trithérapie, la prise en charge gratuite, le dépistage chez les sujets à risque et la formation des professionnels de santé devraient permettre davantage une amélioration de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA et du pronostic de l'infection.



- 1- Tubiana R, Katlama C : Les traitements antirétroviraux. *Med Mal Infect* 1997 ; 27 : 23-30.
- 2- Leport C, Longuet P, Gervais A, Vildé JL : Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-050-B-10 ; 2002 : 20 p.
- 3- Brun-Vézinet F, Damond F, Descamps D, Simon F : Virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-050-B-15 ; 2000 : 10 p.
- 4- Garrait V, Molina JM : Infection par le VIH. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 1003-10.
- 5- E. Pilly : *Maladies infectieuses et tropicales*. 2004, 19ème Edition.
- 6- ONUSIDA : Analyse de la situation et de la réponse au VIH/SIDA en Tunisie. Mars 2005.
- 7- Girard PM, Katlama Ch, Pialoux G : VIH. Paris : Doin 2004 : 635 p.
- 8- Prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Manuel de prise en charge. Programme National de lutte contre le SIDA et les IST. DSSB, UNICEF 2007.
- 9- ONUSIDA : Le point sur l'épidémie de SIDA. Décembre 2006.
- 10- Direction des soins de santé de base : situation de l'infection VIH/SIDA, 2007.
- 11- Delfraissy JF et groupe d'experts : Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Flammarion 2004 : 264 p.
- 12- Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP et al.: for the french pediatric HIV infection study group. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996 ; 275 (8) : 606-10.
- 13- Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A et al. : HIV-1 related encephalopathy in infants compared with children and adults. *Neurology* 2000 ; 54(5) : 1089-95.
- 14- Yéni P et groupe des experts : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Flammarion 2006 : 348 p.
- 15- Bouvet A, Casalino E : Guide des antiviraux. Deuxième édition, 2001.
- 16- Ghosn J, Katlama C : Prise en charge du virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-050-B-12 ; 2007 : 9 p.
- 17- Descamps D, Chaix ML, André P et al. French National sentinel survey of antiretroviral drug resistance in patients with HIV-1 primary infection and in antiretroviral-naïve chronically infected patients in 2001-2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 38 : 545-52.
- 18- Dachraoui R, Depatureaux A, Chakroun M, Fodha I, Letaïef A, Trabelsi A et al. : Monitoring of HIV-1 resistance in Tunisia with a dried plasma spot strategy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 (sous presse).
- 19- Tebourski F, Jilzi A, Slim MA, El Gaïed-Ben Ammar A, Ben Châabane T, Chakroun M et al. : Effect on immunological and virological outcome of patients using one protease inhibitor ore non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in a triple antiretroviral therapy. Normal clinical practice versus clinical trial findings. *Current HIV Research* 2005 ; 3 : 199-271.
- 20- Landman R : Analyse des recommandations internationales sur le traitement antirétroviral. Nouveautés et divergences. *Lettre de l'infectiologue* 2007 ; mai-juin : 3-5.
- 21- Poizot Martin I : Choix du traitement de première ligne chez les patients infectés par le VIH1. *Méd Mal Infect* 2007 ; 37 : 767-72.
- 22- Clumeck N, Pozniak A, Raffi F and the EACS Executive Committee : European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Medicine* 2008 ; 9 : 65-71.
- 23- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 team. *N Engl J Med*, 1999, 341 : 1865-73.
- 24- Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E et al. A randomized clinical trial comparing nevirapine or zidovudine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine study). *Antivir Ther*, 2002, 7 : 81-90.
- 25- Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, Jankelevich S, Metcalf J, Mueller BU et al. Correlation between reduction in plasma HIV1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. *Lancet* 2001 ; 358 : 1760-5.
- 26- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, 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 : 1253-63.
- 27- Van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, Wilkins E, Lazanas MK, Lange JM 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 : 463-71.

- 28- Staszewski S, Keiser P, Montaner J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults : a randomized equivalence trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 1155-63.
- 29- Zouiten F, Ammari L, Chakroun M, Letaïef A, Ben Jemâa M, Bouzouaïa N et al. : Evaluation de la trithérapie anti-rétrovirale en Tunisie : Etude multicentrique. *Rev Tun Infectiol* 2007, 1 : 12 -19.
- 30- Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy : results from the French national APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 28 : 232-239.
- 31- Spire B, Duran S, Carrieri P, Chène G, Lepout C, Raffi F et al. : Les ruptures d'observance au cours du temps dans les cohortes APROCO et MANIF. *ANRS : EDK* 2001 : 87-99.
- 32- Bossi P, Martinez V, Strady C, Bicaire F : Actualités sur les traitements antirétroviraux. *Rev Méd Interne* 2001 ; 22 : 42-52.
- 33- Organisation Mondiale de la Santé : Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. Recommandations pour une approche de santé publique. Genève, 2004.
- 34- European Collaborative Study : Swiss mother and child HIV cohort study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000 ; 14 : 2913-20.
- 35- Girard PM, Katlama Ch, Pialoux G : infection VIH/SIDA. Paris : Doin 2005 : 355 p.
- 36- PNLS/MST : Manuel de prise en charge d'un patient atteint d'une infection à VIH/SIDA. Ministère de la Santé Publique. Direction des Soins de Santé de Base 2004.
- 37- Chakroun M, Meyohas MC, Pelosse B, Zazoun L, Vacherot B, Déroutin F et al. : Emergence de la toxoplasmose oculaire au cours du SIDA. *Ann Méd Inter* 1990, 141, 5, 472-4.
- 38- Charles P, Loulergue P, Viard JP, Dromer F, Lortholary O : Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 8-002-C-10 ; 2007 : 11 p.
- 39- Clark RA, Greer D, Atkinson W, Valainis GT, Hyslop N : Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients infected with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990 ; 12 : 768-77.
- 40- Marra CM. Bacterial and fungal brain infections in AIDS. *Semin Neurol* 1999 ; 19 : 177-84.
- 41- Saag MS, Graybill RJ, Larsen et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*, 2000, 30 : 710-9.
- 42- Pozio E, Rezza G, Boschini A, Pezzotti P, Tamburrini A, Rossi P et al. Clinical cryptosporidiosis and human immunodeficiency virus (HIV)-induced immunosuppression: findings from a longitudinal study of HIV positive and HIV-negative former injection drug users. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 969-97
- 43- Siala E, Chabchoub N, Bouratbine A, Aoun K : Les microsporidioses. *Epidémiologie, pathogénie et diagnostic*. *Rev Tun Infectiol* 2007 ; 1 (1) : 20-24.
- 44- I. Desportes-Livage I, Datry A : Infections à Microsporidies, Isospora et Sarcocystis. *EMC- Maladies Infectieuses* 2005 ; (2) : 178-96.
- 45- LeMoing V, Bissuel F, Costagliola D, Eid Z, Chapuis F, Molina JM et al. Decreased prevalence of intestinal cryptosporidiosis in HIV-infected patients concomitant to the widespread use of protease inhibitors. *AIDS* 1998 ; 12 : 1395-7.
- 46- Verdier R, Fitzgerald DW, Johnson WD et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patient. *Ann Intern Med*, 2000 ; 132 : 885-8.
- 47- Loussaïef C, Hadj Amor R, Ben Romdhane F, Chakroun M, Bouzouaïa N, Letaïef A, Ben Jemâa M : Particularités de la co-infection tuberculose-VIH au centre et au sud de la Tunisie. *Rev Tun Santé Militaire* 2006 ; 8 : 130-4.
- 48- Benson CA., Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK : Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004 ; 53 : 120 p.
- 49- Martinez V, Bossi P, Bicaire F : Problèmes thérapeutiques liés aux infections bactériennes chez patients infectés par la VIH. *Antibiotiques* 2000 ; 4 : 221-7.
- 50- Patel A, Patel K, Patel J et al. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are co-infected with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37(1) : 1166-9.
- 51- Prendki V, Germaudb P, Berner P, Masseau A, Hamidou M : Les infections à mycobactéries non tuberculeuses. *Rev Med Intern* 2008 (sous presse).
- 52- Tandon R, Kim KS, Serrao R : Disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulaire infection in a person with AIDS with cutaneous and CNS lesions. *AIDS Read*. 2007 ; 17(11) : 555-60.

- 53- Zeller V, Truffot C, Agher R, Bossi P, Tubiana R, Caumes E et al : Discontinuation of Secondary Prophylaxis against Disseminated Mycobacterium avium Complex infection and Toxoplasmic encephalitis. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 662-7.
- 54- Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. AmJ Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 64-7.
- 55- Centers for Diseases Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992 ; 41 : 1-19.
- 56- Delaloye J, Merlani G, Petignat C, Wenger A, Zaman K, Monnerat C et al. : Nosocomial nontyphoidal salmonellosis after antineoplastic chemotherapy: reactivation of asymptomatic colonization? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 ; 23(10) : 751-8.
- 57- E. pilly : Maladies infectieuses et tropicales. 2006, 20ème Edition.
- 58- Breton G : Syndromes de reconstitution immunitaire chez les patients infectés par le VIH. Lettre de l'infectiologue 2006 ; XXI (3) : 116-25.
- 59- Von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. Clin Infect Dis. 2008 ; 46(4) : 38-40.
- 60- Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy : Pathogenesis, Clinical Manifestations and Management. Drugs 2008 ; 68(2) : 191-208.
- 61- Fortin C, Rouleau D. Cerebral Mycobacterium avium abscesses : Late immune reconstitution syndrome in an HIV-1-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 ; 16(3) : 187-9.
- 62- Tahir M, Sharma SK, Sinha S, Das CJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with cryptococcal lymphadenitis as the first presentation of acquired immunodeficiency syndrome. J Postgrad Med. 2007 ; 53(4) : 250-2.
- 63- Martinez V, Dupin N : Virus herpès humain 8 et maladie de Kaposi au cours de l'infection par le VIH. Interactions et impact des traitements antirétroviraux. Lettre de l'infectiologue 2005 ; XX(2) : 44-8.
- 64- Kilani B, Ammari L, Marrakchi C, Letaief A, Chakroun M, Ben Jemaa M et al. : Séroépidémiologie de la co-infection HCV-HIV en Tunisie. Tunis Med 2007 ; 85 (2) : 121-3.
- 65- Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001 ; 357 : 280-1.
- 66- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L et al. : European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. HIV Medicine 2008 ; 9 : 82-8.
- 67- Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus infected patients. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 3451-5.
- 68- Anonyme : vaccination et populations spécifiques. In guide des vaccinations. Inpes 2006 : 38-52.
- 69- Goujard C : Vaccins préventifs anti-VIH. Une priorité absolue, des difficultés majeures. Lettre de l'infectiologue 2005 ; XXI (1) : 6-9.
- 70- Organisation Mondiale de la Santé : Infections sexuellement transmissibles et autres infections de l'appareil reproducteur, 2005.
- 71- Gzara A, Triki D, Abdellah K, Daly M.N, Ben Ghachem T, Khouni H et al : Enquête «connaissances - attitudes- pratiques» sur les accidents d'exposition au sang dans les structures de première ligne à Tunis. Rev Tun Infectiol 2008 (sous presse).
- 72- WHO and UNAIDS : The use of antiretroviral drugs to reduce mother to child transmission of HIV. Guidance modules on antiretroviral treatment. 1998 ; module 6.
- 73- WHO and CDC : Prevention of mother-to-child transmission of HIV. Generic training package. Pocket guide ; 2004.
- 74- Anonyme : Pregnancy and HIV infections. A European consensus on management. AIDS 2002 ; 16 (Suppl 2) : S1-S17.
- 75- Burdge D.R., Money D.M., Forbes J.C. et al.: Canadian consensus guidelines for the care of HIV-positive pregnant women : putting recommendations into practice. CMAJ 2003 ; 168 (13) : 1683-8.

# QUELQUES ADRESSES UTILES

## **L'Office National de la Famille et de la Population.**

7, Rue 7051. Centre urbain Nord. 1082 Tunis.

Tél : 70 729090 - Fax : 70 728 855 - Site web : [www.onfp.nat.tn](http://www.onfp.nat.tn)

## **Le Programme National de Lutte Contre le SIDA et les IST (PNLS/IST) :**

Direction des Soins de Santé de Base, 31 Rue du Khartoum, 1002

Tunis-Belvédère - Tél.: (216) 71 786 581 - Fax : (216) 71 789 679

Les services régionaux des soins de santé de base (points focaux) / Directions régionales de la santé publique dans les 24 gouvernorats.

## **Les services médicaux de prise en charge des personnes vivant avec le VIH:**

Services des Maladies Infectieuses

- **Tunis** : Hôpital de la Rabta - Tél.: (216) 71 578 825 / 71 578 823.

- **Monastir** : Hôpital Fattouma Bourguiba - Tél.: (216) 73 448 303,  
Fax : (216) 73 425261.

- **Sousse** : Hôpital Farhat Hached - Tél: (216) 73 211 183.

- **Sfax** : Hôpital Hédi Chaker - Tél/Fax : (216) 74 246 906.

## **Les laboratoires de prise en charge biologique:**

- **Tunis** : Laboratoire de virologie. Hôpital Charles Nicolle.

Tél.: (216) 71 578186 / 71 578179, Fax : (216) 71 578 186.

- **Tunis** : Laboratoire d'immunologie. Centre National de Transfusion Sanguine.

Tél.: (216) 71 577 605 - Fax : (216) 71 562 957.

- **Sousse** : Laboratoire de Microbiologie. Hôpital Farhat Hached.

Tél.: (216) 73 221 411.

- **Sousse** : Laboratoire de Microbiologie. Hôpital Sahloul.

Tél.: (216) 73 369 411.

- **Sfax** : Laboratoire de Microbiologie. Hôpital Habib Bourguiba.

Tél.: (216) 74 456 450.

Toute reproduction partielle ou intégrale  
de ce document est strictement interdite  
sauf autorisation préalable de l'ONFP