



République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTERE DE LA SANTE

**Direction Générale de la Prévention
et de la Promotion de la Santé**

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
DE L'INFECTION VIH/sida
ET DES INFECTIONS OPPORTUNISTES
DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT**

GUIDE NATIONAL



**Organisation
mondiale de la Santé**
Algérie



République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE LA SANTÉ

**Direction Générale de la Prévention
et de la Promotion de la Santé**

**PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE
DE L'INFECTION VIH/sida
ET DES INFECTIONS OPPORTUNISTES
DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT**

GUIDE NATIONAL



**Organisation
mondiale de la Santé**
Algérie

Motion pour les publications

L'organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue.

La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

PRÉFACE

L'infection à VIH reste une préoccupation majeure de santé publique, après plus de 40 ans de la déclaration des premiers cas, des progrès ont été réalisés dans le domaine de la prévention, dépistage et surtout dans le traitement.

La thérapie antirétrovirale a connu une révolution de par la réduction de la charge virale, elle agit efficacement contre la progression de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle permet de diminuer la mortalité des personnes infectées par le VIH et améliorer leur qualité de vie. La mise à jour du guide sur la thérapie antirétrovirale intègre les données plus récentes sur les bénéfices de cette thérapie.

De nouveaux schémas thérapeutiques d'antirétroviraux plus sûrs, plus simples, plus efficaces et moins onéreux sont à présent disponibles, tout comme de nouvelles techniques et approches de test et de surveillance permettant de poser un diagnostic plus tôt et d'assurer un meilleur suivi du patient. Le présent guide trace les lignes directrices nationales en matière de prise en charge thérapeutique des enfants et adultes infectés par le VIH. Il a été rédigé par un groupe d'experts nationaux, à la lumière des recommandations de l'OMS, d'articles publiés dans des revues scientifiques reconnues et de résumés de conférences présentées dans le cadre des plus importants congrès sur le traitement du VIH. Des représentants des institutions sous tutelle du ministère de la santé et les experts cliniciens ont participé au processus afin que les recommandations soient prises en compte dans les protocoles de prise en charge et la gestion des médicaments antirétroviraux. Ces protocoles sont basés sur les l'efficacité démontrée des différentes molécules.

Ce guide actualisé ce veut un outil pratique pour orienter et aider les praticiens dans leur exercice quotidien afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Professeur Abdelhak SAIHI
Ministre de la Santé

REMERCIEMENTS

Ce document a été élaboré sous la Direction du Docteur Djamel Fourar, Directeur Général de la Prévention et par un comité de rédaction coordonné par le Professeur Achour Amrane, médecin infectiologue, composé d'experts nationaux impliqués dans la prise en charge de l'infection à VIH avec l'appui de l'OMS. Le Dr Fourar tient à remercier les membres du comité de rédaction, pour le remarquable travail qu'ils ont effectué pour l'élaboration de ce document, ainsi que l'ensemble des participants pour avoir apporté leur expertise, dont la liste est jointe en annexe, ainsi que pour leur précieuse collaboration à l'actualisation du consensus thérapeutique de prise en charge de l'infection à VIH.

Ces remerciements vont également au comité de lecture, leur contribution précieuse ayant permis d'avoir ce produit de qualité.

SOMMAIRE

PRÉFACE
SIGLES ET ABREVIATIONS
GLOSSAIRE
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES FIGURES
INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : BASES DU TRAITEMENT DE L'INFECTION VIH/sida

1. Les médicaments antirétroviraux
 - 1.1. Panel ARV disponible en 2021
 - 1.2. Mode d'action des classes d'ARV
 - 1.3. Objectifs
 - 1.4. Stratégies thérapeutiques
 - 1.5. Résistance du VIH aux molécules antirétrovirales
 - 1.6. Suivi du TAR
 - 1.7. Limites du traitement antirétroviral
2. Le traitement préventif et curatif des infections opportunistes

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'INFECTION VIH

1. Critères retenus pour le choix des ARV
2. ARV retenus
3. Conduite du traitement antirétroviral
 - 3.1. Indication au TAR
 - 3.2. Quand débiter un traitement ARV ?
 - 3.3. Quel traitement ARV proposer ?
 - 3.2.1. En première ligne
 - 3.2.2. Quand changer de traitement de première ligne
 - 3.2.2.1. Echéec virologique : traitement de deuxième ligne
 - 3.2.2.2. Changements possibles en cas de charge virale indétectable
 - 3.2.3. Echéec virologique chez les PVVIH prétraitées
 - 3.2.3.1. Echéec sous INI (RAL)
 - 3.2.3.2. Echéec sous IP/r
 - 3.2.3.3. Echéec sous INNTI
 - 3.2.3.4. Echéec « complexe »
 - 3.4. Echéec immunologique

CHAPITRE 3 : CONDUITE A TENIR DEVANT DES SITUATIONS PARTICULIERES

1. Primo infection
2. Femme enceinte
- 2.1. Femme enceinte sous traitement ARV
- 2.2. Découverte de la séroposativité lors de la grossesse

- 2.3. Découverte de la séropositivité au moment du travail ou femme enceinte séropositive non suivie en travail
- 3. Coïnfections VIH/ hépatites B et/ou C
 - 3.1. Coïnfection VIH/ VHB
 - 3.2. Coïnfection VIH/ VHC
- 4. Découverte de l'infection à VIH suite à une infection opportuniste
 - 4.1. Infection opportuniste (IO) pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique efficace
 - 4.2. IO pour laquelle il existe un traitement spécifique efficace
- 5. Traitement de l'infection à VIH-2

CHAPITRE 4 : NOUVEAU-NE ET ENFANT

- 1. Nouveau-né
- 3. Enfant de moins de 3 ans
- 4. Enfant 3-6 ans
- 5. Enfant 6-12 ans

CHAPITRE 5 : PVVIH AGEES

CHAPITRE 6 : PVVIH et COMORBIDITES

- 1. Atteinte rénale
- 2. Atteinte hépatique
- 3. Maladie cardiovasculaire
- 4. Atteinte osseuse
- 5. Cancers et maladies auto immune
- 6. Diabète
- 7. Prise de poids

CHAPITRE 7 : STRATEGIE DE SIMPLIFICATION ET D'ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE

- 1. La stratégie de simplification thérapeutique
- 2. La stratégie d'allègement thérapeutique

CHAPITRE 8 : SUIVI DE L'INFECTION A VIH

- 1. Bilan initial
- 2. Bilan de suivi

CHAPITRE 9 : TRAITEMENT DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

- 1. La pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*
- 2. Les mycobactérioses
 - 2.1. La tuberculose
 - 2.2. Les mycobactérioses atypiques
- 3. La toxoplasmose cérébrale
- 4. Les candidoses
- 5. La cryptococcose neuro-méningée
- 6. La leishmaniose viscérale
- 7. Les infections herpétiques
- 8. Les infections à cytomégalovirus

9. La leucoencéphalopathie multifocale progressive
10. La maladie de Kaposi
11. Les diarrhées

CHAPITRE 9 : VACCINATIONS

1. PVVIH adultes
2. PVVIH enfants

CHAPITRE 10 : LES AUTRES CIRCONSTANCES DE TAR

1. Prophylaxie post exposition (TPE)
2. Prophylaxie pré-exposition (PrEP)

ANNEXES

- Annexe 1 : Classification des manifestations cliniques et anomalies biologiques chez l'adulte
- Annexe 2 : Avantages et inconvénients des ARV
- Annexe 3 : ARV retenus
- Annexe 4 : Instruction 05 du 08 avril 2018 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C
- Annexe 5 : Fibroscan : seuils pour la détection des fibroses et cirrhoses importantes
- Annexe 6 : Schémas de bithérapies en initiation et en maintenance
- Annexe 7 : Classification pédiatrique
- Annexe 8 : Protocole de désensibilisation du cotrimoxazole
- Annexe 9 : Syndrome de Reconstitution Immunitaire
- Annexe 10 : Modalités thérapeutiques antirétrovirales
- Annexe 11 : Evaluation du risque de transmission du VIH

BIBLIOGRAPHIE

COMITE DE REDACTION

COMITE DE LECTURE

LISTE DES PARTICIPANTS AYANT VALIDE CE GUIDE

SIGLES ET ABREVIATIONS

3TC	Lamivudine
AEV	Accident d'Exposition Virale
ABC	Abacavir
AES	Accident d'Exposition au Sang
AELB	Accident d'Exposition à un liquide biologique
ATV	Atazanavir
ARV	Antirétroviraux
AZT	Zidovudine
BIC	Bictégravir
CAT	Conduite A Tenir
CISA	Centre Intermédiaire de Soins en Addictologie
CDR	Centre De Référence de prise en charge de l'infection VIH
CVP	Charge Virale Plasmatique
d4T	Stavudine
ddI	Didanosine
DOR	Doravirine
DRV	Darunavir
DTG	Dolutégravir
EVG	Elvitégravir
ETV	Etravirine
FTC	Emtricitabine
Hib	Haemophilus influenzae type b
IEC	Information, Education, Communication
IMC	Indice de Masse Corporelle
INI	Inhibiteur de l'Intégrase
INTI	Inhibiteur Nucléos)idique /Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse
IO	Infection Opportuniste
IP	Inhibiteur de la Protéase
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
IST	Infection(s) Sexuellement Transmissible(s)
IV	voie intraveineuse

LPV Lopinavir

LPV/r Lopinavir/ritonavir

LNR Laboratoire National de Référence du VIH

MBO Mycose Bucco-Œsophagienne

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ONG Organisation Non Gouvernementale

ONUSIDA Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PCP Pneumocystose Pulmonaire

PCR Polymérase Chain Réaction

PN Poids de Naissance

PNS Plan National Stratégique

PNLS Programme National de Lutte contre le sida

PO Per Os

PrEP Prophylaxie Pré exposition

PVVIH Personne vivant avec le VIH

RAL Raltégravir

RPV Rilpivirine

RTV Ritonavir

SA Semaine Aménorrhée

Sida Syndrome d'Immunodéficience Acquis

SMX Sulfaméthoxazole

SRI Syndrome de Reconstitution Immunitaire

STR Single Tablet Regimen

T-20 Enfuvirtide

TAR Traitement Anti Rétroviral

TasP Treatment as Prevention

TAF Ténofovir Alafénamide Fumarate

TDF TénofovirDisoproxyl Fumarate

TDR Test(s) de Détection Rapide

TI Transcriptase Inverse

TMP Triméthoprim

UDI Utilisateurs de Drogues Injectables

VHB Virus de l'Hépatite B

VHC Virus de l'Hépatite C

VIH Virus d'Immunodéficience Humaine

VPO Vaccin Poliomyélite Oral

- **ARV actif** : ARV appartenant à une classe non encore utilisée ou à une classe déjà utilisée mais pour lequel le génotypage montre l'absence de résistance à cet ARV.
- **Barrière génétique** : nombre de mutations nécessaires au VIH pour parvenir à la résistance virale.
- **Blip ou extrasystole virologique** : accident réplcatif isolé et de faible amplitude (CVP comprise entre 50 et 1000 copies/ml) avec retour à moins de 50 copies/ml au contrôle.
- **Booster** : molécule pharmaco-activatrice ou amplificatrice ayant la propriété d'augmenter la concentration plasmatique d'un ARV auquel elle est coassociée. Le plus utilisé est le ritonavir, à faibles doses (100 à 200 mg/jour).
- **Césarienne programmée** : césarienne pratiquée hors indication obstétricale et avant la rupture des membranes qui vise à éviter la transmission du VIH au nouveau-né lors des contractions utérines et lors du passage dans la filière génitale. Elle doit être envisagée en cas d'échec du TAR
- **Prévention combinée** : association ajustée de plusieurs outils de prévention en fonction de la situation, des besoins, des pratiques ou du mode de vie chez une personne donnée.
- **Réservoirs du VIH** : cellules ou tissus contenant le virus latent pouvant se réactiver, ou plus largement contenant toutes les formes de persistance du virus pouvant contribuer à la pathogénie de l'infection virale VIH.
- **Résistance du VIH** : capacité du VIH à se répliquer en présence d'un ou plusieurs molécules ARV à des concentrations inhibant la réplication d'un virus VIH sauvage sensible.
- « **Safe sex** » : ensemble de pratiques qui diminuent la probabilité de transmission des agents sexuellement transmissibles comme le VIH.
- **SRI ou IRIS** : Ensemble de manifestations cliniques, de nature inflammatoire, survenant quelques semaines après la mise en route d'un traitement antirétroviral, habituellement chez un patient infecté par le VIH très immunodéprimé. Le SRI survient à la faveur de la restauration des lymphocytes CD4, après réduction de la charge virale plasmatique VIH, le plus souvent chez des patients en cours de traitement d'une infection opportuniste (IO).
- **Stratégie de simplification** : consiste à réduire le nombre de comprimés ou le nombre de prises journalières, et ce en toute sécurité.
- **Infection tuberculeuse Latente (ITL)** : correspond à un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes du mycobactérium tuberculosis acquis antérieurement sans les signes cliniques manifestes d'une tuberculose active.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Codes de classification des recommandations et leur signification.
Tableau 2	Molécules par classes d'ARV.
Tableau 3	Associations fixes d'ARV.
Tableau 4	Trithérapies selon le troisième agent.
Tableau 5	Bithérapies valides en traitement de maintenance.
Tableau 6	Bithérapies valides en traitement d'initiation.
Tableau 7	Résistances croisées entre certains ARV.
Tableau 8	Barrière génétique des ARV.
Tableau 9	Description des ARV, de leur mécanisme d'action et de leur métabolisme.
Tableau 10	Molécules ARV retenues.
Tableau 11	Associations fixes d'ARV retenues.
Tableau 12	Combinaisons antirétrovirales préconisées en première intention chez les PVVIH naïves de tout TAR.
Tableau 13	Changement de régimes ARV de 1 ^{ère} ligne vers les régimes ARV de la 2 ^{ème} ligne chez l'adulte.
Tableau 14	Associations antirétrovirales recommandées en cas de tuberculose maladie.
Tableau 15	Molécules ARV pédiatriques retenues.
Tableau 16	Les TAR en première intention chez l'enfant selon l'âge et le poids et l'âge.
Tableau 17	Posologies des ARV selon l'âge gestationnel et le poids à la naissance.
Tableau 18	Posologie du DTG (comprimé dispersible).
Tableau 19	Bilan initial et de suivi du TAR chez l'adulte.
Tableau 20	Bilan initial et de suivi chez un nouveau-né de mère séropositive pour le VIH.
Tableau 21	Diagnostic des autres infections transmissibles de la mère à l'enfant.
Tableau 22	Nombre de comprimés de Rifampicine / Isoniazide en fonction du poids.

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV.
Figure 2	Molécules par classe thérapeutique en développement [5].
Figure 3	Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4.
Figure 4	Puissance intrinsèque des molécules antirétrovirales.
Figure 5	Schéma de la barrière génétique et de la puissance intrinsèque des principaux ARV couramment utilisés.
Figure 6	Comparaison de la chute de la CVP (effet « turbo ») entre les combinaisons avec IP, INNTI et INI [dans diaporama « Rôle et implication du pharmacien » SFLS.11/2020.C. Arvieux].
Figure 7	Calendrier national de vaccination adapté aux PVVIH.

INTRODUCTION

Le traitement de l'infection à VIH est un sujet central lorsqu'on aborde la question de cette maladie. D'une manifestation scientifique à l'autre, il y a toujours cette même interrogation qui est posée : quelles sont les innovations thérapeutiques présentées ?

La quatrième édition de ce guide n'y échappe pas et a pour objectif de répondre aux besoins du personnel de santé en particulier ceux impliqués au quotidien dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Dans cette édition révisée, l'esprit du guide précédent a été conservé et a pour but de standardiser les combinaisons thérapeutiques antirétrovirales et leur suivi avec comme objectif une meilleure prise en charge de l'infection à VIH.

Pour ce faire, la réactualisation de ce guide s'est appuyée sur :

- les données et études récentes suivant la méthode de codification de l'US Preventive Task Force (Tableau 1) susceptibles de modifier les directives thérapeutiques antérieures en fonction de la force et la qualité de l'évidence des preuves.

Tableau 1 : Codes de classification des recommandations et leur signification. (Méthode de codification de l'US Preventive Task Force)

Force de la recommandation	Fondement de la recommandation
A Le médicament ou le traitement est fortement recommandé. (données très probantes sur l'efficacité)	I Au moins une étude clinique contrôlée à répartition aléatoire
B Le médicament ou le traitement est modérément recommandé (données discordantes sur l'efficacité ou un risque d'interactions médicamenteuses important)	II Études cliniques non contrôlées, études cas témoins ou études de cohorte
C La recommandation est optionnelle	III Opinion d'experts

- les recommandations de l'OMS en matière d'utilisation des ARV, en particulier du dolutégravir (DTG) ont été revues en juillet 2019 dans le but d'offrir une prise en charge efficace de l'infection à VIH pour toutes les populations, y compris les femmes enceintes et celles en âge de procréer [1].

En effet, au plan des données de la littérature,

- De nouvelles molécules antirétrovirales plus puissantes, plus efficaces et bien tolérées ont été mises sur le marché.
- De nombreuses études ont permis, en termes de stratégies thérapeutiques, de :
 - Mieux hiérarchiser les trithérapies selon la puissance virologique intrinsèque des molécules la composant,
 - Confirmer la robustesse et la bonne tolérance de certaines bithérapies comme options de traitement que ce soit en initiation chez les patients nouvellement diagnostiqués ou en allègement chez les PVVIH en succès virologique.
- Les recommandations antirétrovirales ont, surtout, mis l'accent sur la durabilité du traitement avec des propositions de traitement plus puissants composés de molécules dont la barrière génétique est très élevée dans le but d'éviter au maximum l'émergence de résistance.

Au plan national, il a été relevé dans le PNS 2020-2024 [2] que :

- « Les données des CDR montrent un décalage entre les récentes recommandations de l'OMS et celles pratiquées sur le terrain. Ainsi, il apparaît, dès lors, opportun d'actualiser le guide de la prise charge en application des recommandations de l'OMS à l'intention du personnel médical.
- Un taux de résistance primaire élevé (27,47%) dépassant le seuil de l'OMS et un taux de résistance acquise du VIH-1 aux ARV de 66,97% ».

Par ailleurs, les dernières directives nationales [3] n'ont pas pris en compte :

- Le vieillissement de la population des patients VIH+
- Les comorbidités courantes (cardiovasculaires, rénales, osseuses...) chez les PVVIH pour lesquelles des recommandations thérapeutiques ARV claires devraient être apportées.

CHAPITRE 1

BASES DU TRAITEMENT DE L'INFECTION à VIH/sida

La prise en charge médicamenteuse de l'infection VIH/sida repose principalement sur :

- Les médicaments antirétroviraux (ARV),
- Le traitement préventif (primaire et secondaire) et curatif des infections et affections opportunistes.

1. Les médicaments antirétroviraux

1.1. Panel des ARV actuellement à disposition

Le traitement ARV relève actuellement de 4 classes médicamenteuses chacune pouvant contenir plusieurs molécules (Tableau 2) soit un panier de 12 molécules pour adultes et enfants.

Quatre classes sont d'utilisation courante. Il s'agit des molécules ARV de la classe des :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI),
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI),
- Inhibiteurs de protéase (IP),
- Inhibiteurs d'intégrase (INI).

Tableau 2 : Molécules par classes d'ARV actuellement disponibles (2017 et 2021)

INTI	INNTI	IP	INI
Zidovudine (AZT) 1987	Névirapine (NVP) 1996	Ritonavir* (RTV) 1996	Raltégravir* (RAL) 2007
Lamivudine (3TC) 1995	Efavirenz (EFV) 1998	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 2000	
Abacavir (ABC) 1998		Atazanavir (ATV) 2003	
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 2001		Darunavir (DRV) 2006	
Emtricitabine(FTC)* 2003			

*FTC est disponible comme INTI en association avec TDF

Formulations
Adulte/nourrisson
et enfant

Formulations
Nourrisson
et enfant

Formulations
Adulte

Le panier d'ARV comprend aussi 4 associations fixes de 2 et 3 ARV sous une forme combinée en un seul comprimé ou STR (Tableau 3).

Tableau 3 : Associations fixes d'ARV actuellement disponibles (2017-2021).

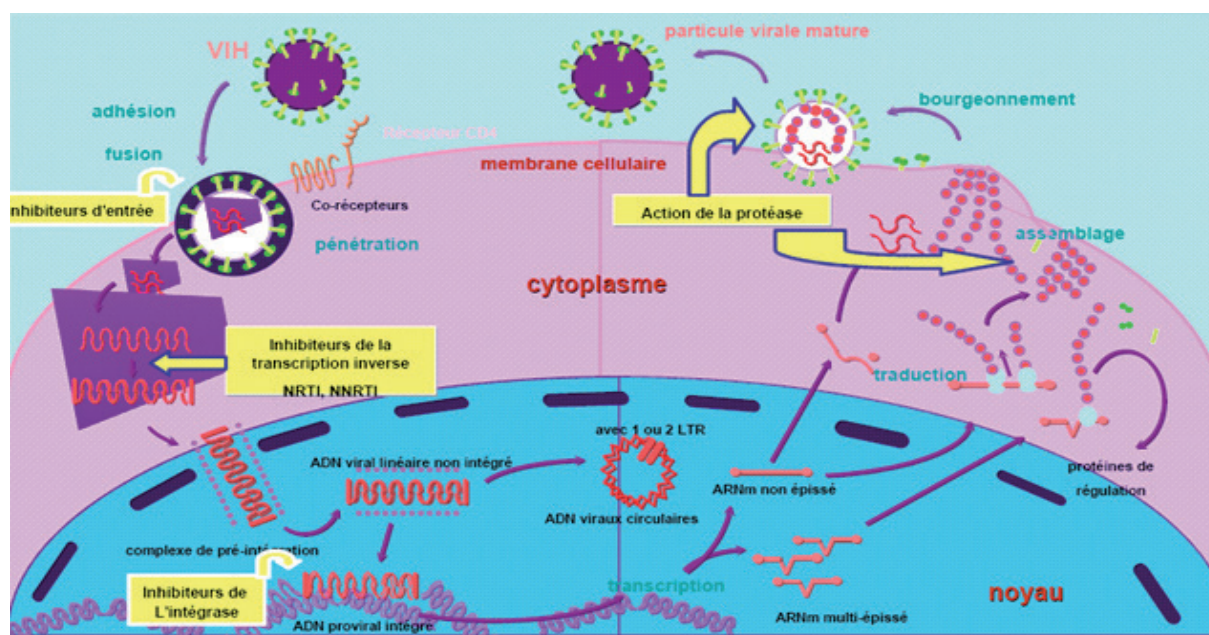
Molécules en association	Type d'association	Présentation
Zidovudine/Lamivudine	2 INTI	AZT (600 mg)+3TC (300 mg)
Abacavir/Lamivudine	2 INTI	ABC (600 mg)+3TC (300 mg)
Emtricitabine/Tenofovir	2 INTI	FTC (200mg) +TDF (300mg)
Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz	2 INTI+1 INNTI	TDF(300mg)+3TC(300mg)+EFV

Remarque : la non infériorité de l'association ABC + 3TC vis-à-vis de l'association TDF + FTC a été démontrée. Mais à cause d'un risque d'hypersensibilité à l'ABC, la prescription de l'association ABC+ 3TC nécessite une recherche préalable de l'allèle HLA B*5701. Celui-ci n'est pas un allèle commun dans la population maghrébine ce qui porte à croire que l'hypersensibilité à l'abacavir y semble être rare [4].

1.2. Mode d'action des classes d'ARV

Le VIH est un rétrovirus du genre lentivirus, enveloppé, avec une capsid contenant un génome ARN et 3 enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux (TAR).

Les ARV les plus utilisés aujourd'hui dans le monde sont divisés en 6 différentes classes thérapeutiques, définies par leur mécanisme d'action inhibitrice au niveau d'une étape de la réplication du VIH (Figure 1).



D'après Furtado M. N Engl J Med. 1999, 340(21) : 1614-22

Figure 1 : Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV

1.2.1. Au niveau de la transcriptase inverse (TI), les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) ainsi que les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) agissent sur cette enzyme virale. Les ARV de cette classe induisent peu d'interactions médicamenteuses.

1.2.1.1. Les INTI représentent la première classe d'ARV apparue sur le marché avec la zidovudine (AZT) en 1986. Actives sur le VIH-1 et le VIH-2, ces molécules conservent encore aujourd'hui une place importante dans la composition des combinaisons antirétrovirales. Les INTI agissent après avoir subi une tri phosphorylation dans la cellule infectée, en inhibant l'action de la TI chargée de la rétro transcription de l'ARN viral en ADN proviral. L'intégration des INTI dans l'ADN en cours de formation va entraver son accroissement et ainsi le rendre non fonctionnel.

1.2.1.2. Les INNTI sont une classe d'ARV puissante virologiquement mais fragile en raison de la sélection rapide de mutants résistants par une seule mutation de surcroît commune à plusieurs molécules de cette famille. Les INNTI sont structurellement et chimiquement différents des INTI. Inactives sur le VIH2, ces molécules inhibent la TI de façon non compétitive en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme. Les INNTI qui sont des inducteurs de cytochrome hépatique P450 font que la survenue d'interactions médicamenteuses est à craindre. Par ailleurs, leur longue demi-vie autorise une seule prise jour.

1.2.2. Au niveau de la protéase

Les IP parues en 1996 ont révolutionné le pronostic des PVVIH. Ils bloquent la phase terminale du cycle de réplication du virus et empêchent la formation de virus matures en agissant sur la protéase du VIH, ils sont dotés d'une barrière génétique forte. Les IP sont actifs sur le VIH-1 et le VIH-2 et ont un métabolisme hépatique essentiellement par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 à l'origine d'interactions pharmacologiques avec de nombreux médicaments.

1.2.3. Au niveau de l'intégrase

Les INI (2007) empêchent l'ADN viral d'intégrer l'ADN cellulaire en agissant sur l'intégrase virale. Les INI s'imposent aujourd'hui comme une classe incontournable de l'arsenal antirétroviral à la fois par leur puissance et leur action virologique « turbo » avec une indétectabilité de la charge virale plasmatique (CVP) obtenue en 6-10 jours. Ils ont une bonne tolérance.

1.2.3. Au niveau de la glycoprotéine gp 41

Les inhibiteurs de fusion (2001), d'indication très limitée, comptent un seul représentant l'Enfuvirtide (T20), qui s'administre uniquement par voie parentérale. Le T20 inhibe la fusion de l'enveloppe virale avec celle de la cellule et de ce fait la pénétration du virus dans la cellule cible. Il ne fait pas partie du panier d'ARV retenus.

1.2.4. Au niveau du corécepteur CCR5

Les inhibiteurs antagonistes du corécepteur CCR5 (2007) en inhibant la liai-

liaison de la gp 41 avec le corécepteur CCR5 font obstacle à l'entrée du virus dans la cellule cible. Une molécule, le Maraviroc, est approuvée. Elle est d'indication limitée car son administration nécessite, au préalable, la détermination du tropisme du VIH, un examen non encore disponible dans notre pays. Le Maraviroc ne fait pas partie, de ce fait, du panier d'ARV retenus.

1.2.5. Aujourd'hui, on dispose quasiment d'un médicament à chaque phase du cycle viral et la connaissance fine de la biologie moléculaire a permis le développement de 9 classes de médicaments antirétroviraux (Figure 2).

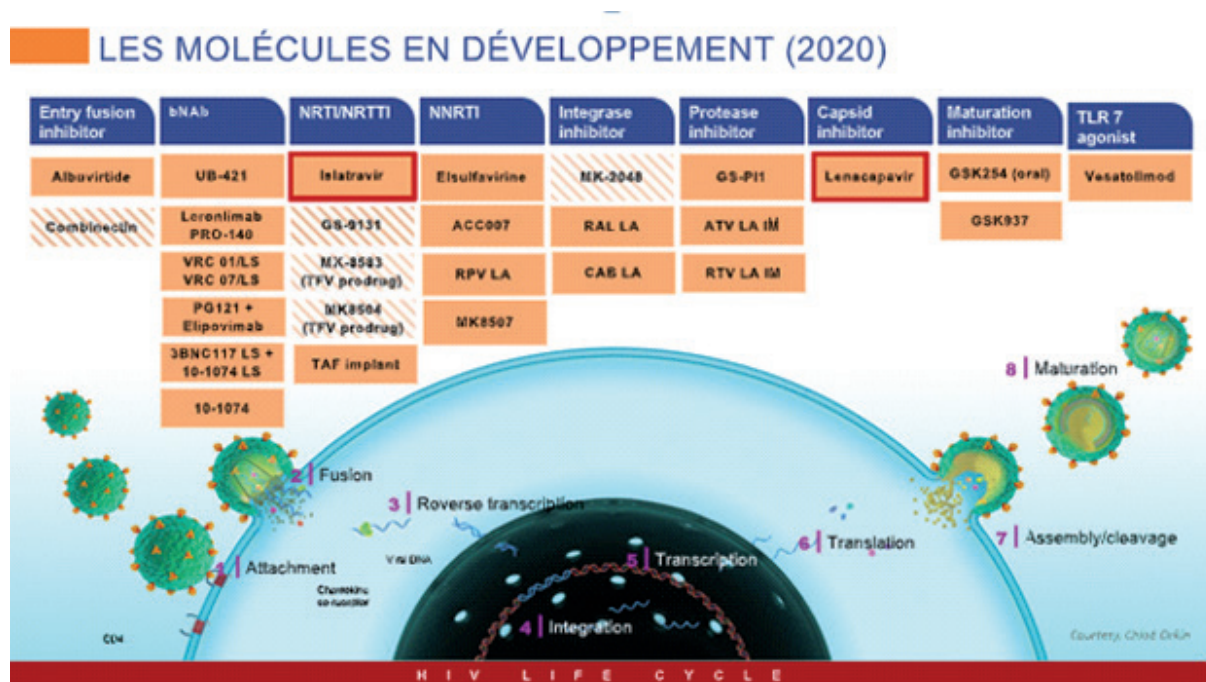


Figure 2 : Molécules par classe thérapeutique en développement [5]

1.3. Objectifs

Les objectifs du traitement antirétroviral n'ont pas varié. Il s'agit de :

- prolonger l'espérance et améliorer la qualité de vie des PVVIH (bénéfice individuel) ;
- réduire au maximum la transmission sexuelle du VIH en réduisant la charge virale du patient (bénéfice collectif) [6,7].

Les paramètres de mesure de ces objectifs sont :

- L'obtention la plus rapide possible et le maintien d'une charge virale indétectable chez le maximum de PVVIH au-dessous du seuil de détection (<50 cop/ml) quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) le plus longtemps possible voire de façon permanente dans le but de :

- ♦ Stopper la progression de la maladie,
- ♦ Réduire la morbidité et la mortalité causées par le VIH,
- ♦ Prévenir la résistance du VIH aux ARV.

Cet objectif est habituellement atteint en 12 à 24 semaines :

- à M1, la CV diminue de 2 log10 copies/ml
- à M3, la CV doit être < à 400 copies/ml
- à M6, la CV doit être < à 50 copies/ml

Les INI entraînent une chute très rapide de la charge virale avec une efficacité similaire voire supérieure à d'autres associations antivirales [8,9]. C'est le constat également chez la femme enceinte où la réponse virologique est trouvée également plus rapide (effet « turbo ») avec RAL [10].

- La restauration le plus tôt possible d'une immunité protectrice mesurée par la numération des lymphocytes T CD4+ afin d'avoir une espérance de vie comparable à celle de la population générale.
- La diminution de la mortalité entraînée par les effets délétères d'une infection par le VIH non contrôlée aux plans cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique.

L'atteinte de ces objectifs nécessite la mise en place de stratégies qui puissent faciliter l'entrée immédiate dans le circuit de prise en charge et l'initiation du TAR en mettant l'accent sur l'observance au traitement.

1.4. Les stratégies thérapeutiques antirétrovirales préconisées

1.4.1. Les trithérapies

Elles, reposent sur l'association d'une bithérapie d'inhibiteurs nucléosidiques à un troisième agent chronologiquement comme suit :

- 2 INTI + 1 IP,
- 2 INTI + 1 INNTI,
- 2 INTI + 1 INI.

Les nombreux essais réalisés à ce jour ont permis de hiérarchiser ces différentes associations de trithérapie et affirmé que la trithérapie avec un INI est supérieure à celle avec un IP laquelle est supérieure à celle avec un INNTI (Tableau 4).

Associations ARV	Puissance virologique	Barrière génétique	Action antivirale multicible	Tolérance
02 INTI+01 INNTI	+/-	-	-	+/-
02 INTI + 01 IP	+	+	+	+/-
02 INTI + 01 INI				
-02 INTI + RAL	+	+/-	+	+
-02 INTI + DTG	+	+	+	+

Cette hiérarchisation prend en compte le niveau de charge virale initiale, la puissance intrinsèque, la barrière génétique élevée, la tolérance, la facilité de prise et le contrôle virologique rapide (effet « turbo »).

1.4.2. Les bithérapies

Des essais cliniques ont évalué, dans un souci d'allègement, l'intérêt des bithérapies, à base de deux classes d'antirétroviraux différents en utilisant des molécules beaucoup plus puissantes, à la barrière génétique plus élevée et bien tolérées chez les patients traités en succès virologique pour réduire la toxicité des traitements antirétroviraux sur le long terme. Ces bithérapies ont été comparées à des trithérapies [10, 11, 12] et certains schémas de TAR en maintenance (Tableau 5) et même en initiation de traitement (Tableau 6) ont été validés.

Tableau 5 : Bithérapies validées en maintenance.

Associations ARV	Puissance virologique	Barrière génétique	Action antivirale multicible	Tolérance
IP/r + 3 TC	+	+/-	+	+/-
-LPV/r+3 TC [11] -DRV/r+3 TC [15] -ATV/r+3TC [16,17]				
IP/r + INNTI	+	+/-	+	+/-
-RAL + ETV [18] -DTG + RPV [12]				
IP/r + INI	+	+/-	+	+/-
-LPV/r + RAL [19] -DRV/r + RAL [20]				
INI + 3 TC	+	+/-	+	+/-
-DTG + 3 TC [13,14]				

Tableau 6 : Bithérapies validées en initiation.

Associations ARV	Puissance virologique	Barrière génétique	Action antivirale multicible	Tolérance
IP/r + 3 TC	+	+/-	+	+/-
-LPV/r+3 TC [11] -DRV/r+3 TC [15] -ATV/r+3TC [16,17]				
IP/r + INI	+	+/-	+	+/-
-RAL + ETV [18] -DTG + RPV [12]				
DTG+3TC [13,21,22]	+	+/-	+	+

1.5. Résistance du VIH aux molécules antirétrovirales

La résistance du VIH aux ARV, rapportée pour la première fois en 1989, est reconnue comme l'une des causes majeures d'échec thérapeutique. Elle est liée à la sélection de mutations sur les gènes codant pour des enzymes ou des protéines cibles des ARV.

La résistance du VIH est la capacité du virus à se répliquer en présence d'un ou plusieurs médicaments ARV à des concentrations inhibant la réplication d'un virus sauvage sensible.

En Algérie, devant l'urgence de la prise en charge, la priorité a été donnée à l'accès au TAR sans que le suivi viro-immunologique soit mis en place au niveau des 16 CDR. De ce fait, le diagnostic de l'échec thérapeutique est souvent fait tardivement contribuant à l'émergence des résistances primaire et secondaire.

Chez les PVVIH naïfs débutant un TAR, les causes les plus courantes d'échec virologique sont :

- la transmission de souches de VIH résistantes présentes avant la mise en place du TAR (résistance primaire ou résistance pré thérapeutique). Cette résistance pré-thérapeutique concerne les PVVIH initiant un TARV et qui peuvent avoir des résistances soit transmises [transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME), accident d'exposition à un liquide biologique (AELB)], soit acquises au cours d'un traitement antirétroviral [TARV] antérieur.

- la non-observance au TAR ou des facteurs pharmacocinétiques à l'origine d'une réplication virale persistante (résistance secondaire ou résistance après exposition aux ARV).

Plus rarement, on observe une résistance naturelle qui survient chez des virus n'ayant jamais subi de pression d'un TAR, comme la résistance du VIH-2 aux INNTI.

Les mutations de résistance surviennent de façon aléatoire. Pour certains inhibiteurs comme les INNTI, une seule mutation (mutation majeure) entraîne d'emblée et rapidement un haut niveau de résistance. Pour d'autres classes ARV, une accumulation progressive de différentes mutations (mutations mineures) est nécessaire pour que le variant muté soit en mesure de se répliquer.

1.5.1. Détection de la résistance aux ARV

La détection de la résistance se pratique sur deux types de tests : les tests génotypiques qui détectent la présence ou pas de mutations de résistance aux ARV et les tests phénotypiques qui analysent la sensibilité du VIH à un ARV. Actuellement, seuls les tests génotypiques sont validés en pratique courante pour détecter les résistances aux ARV. Elles consistent à rechercher par séquençage des mutations dans les gènes de la transcriptase inverse (RT), de la protéase (PR) et de l'intégrase (IN) à l'aide de séquenceurs automatiques. Ces tests sont pratiqués sur des charges virales (CVP) $\geq$ à 1000 copies/ml).

Les résultats des tests de résistance font appel à des algorithmes dont l'interprétation se base sur ceux du groupe de résistance de l'ANRS AC11 resistance study group et de Stanford University. Le rendu des résultats est exprimé avec la mention « résistance », « résistance possible » ou « absence de résistance ».

1.5.2. En pratique

Parmi les PVVIH chez qui un TAR de première intention a échoué, les profils de mutations de résistance aux molécules prescrites et de résistance croisée sont souvent devinables (Tableau 7).

Tableau 7 : Résistances croisées entre certains ARV.

Résistance croisée obligatoire entre...	NVP et EFV 3TC et FTC
Résistance croisée possible entre...	AZT, ABC plus rarement TDF LPV/r et ATV/r

Cependant, l'étendue de la résistance aux médicaments dépend de la durée de la répllication virologique persistante sous TAR. C'est pourquoi le diagnostic précoce des mutations de résistance aux différentes classes d'ARV par les tests génotypiques est essentiel dans une première étape lors du bilan initial de toute infection par le VIH chez une femme enceinte. et devant un échec virologique d'un TAR de première intention pour guider le futur TAR.

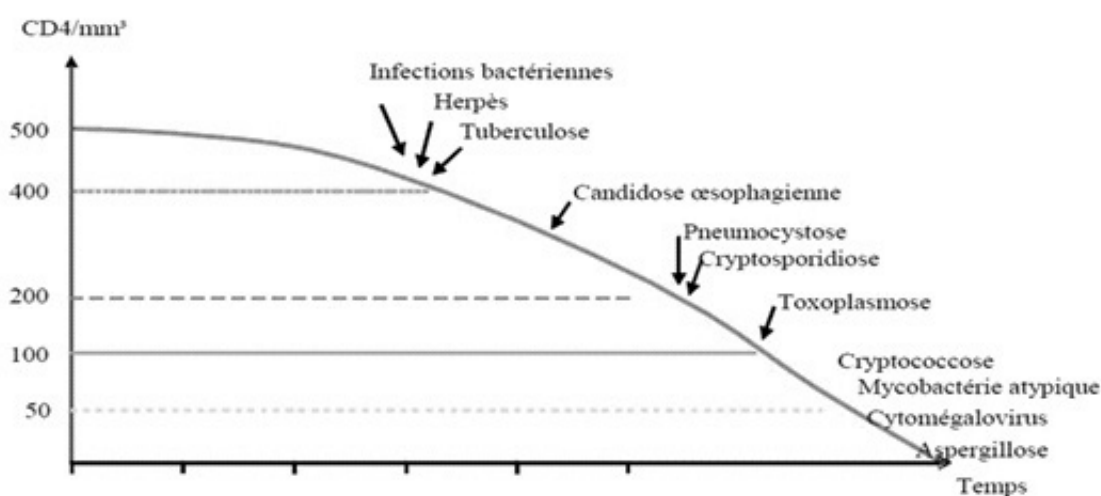
1.6. Limites du traitement antirétroviral

Les ARV n'agissent que sur les VIH en phase de réplication et non sur les provirus des cellules en phase de latence et à longue demi-vie (CD4 mémoires) qui représentent les réservoirs de l'infection. De ce fait, aucun TARV, même prescrit précocement, ne permet pas d'obtenir l'éradication du VIH en raison de la persistance d'une réplication virale résiduelle au niveau des réservoirs (cerveau, ganglions, tube digestif, compartiment génital) qui mettent le virus à l'abri des ARV.

Les rebonds de réplication virale qui surviennent après l'arrêt d'un TARV proviennent de ces réservoirs qu'ils (re)remplissent aussitôt.

2. Le traitement des Infections Opportunistes (IO)

La survenue des maladies opportunistes dépend du niveau d'immunodépression (figure 3). Elles apparaissent dans la majorité des cas lorsque le taux de CD4 chute au-dessous de 200/mm³. Il s'agit d'infections opportunistes (IO) essentiellement, de cancers, et ou de manifestations neurologiques dues au virus lui-même [annexe 1].



Girard PM et al. In Doin VIH 2004, Edition Doin

Figure 3 : Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4

La prise en charge thérapeutique des IO comprend :

- un traitement préventif ou prophylaxie primaire qui correspond à la prévention d'une infection que le patient n'a encore jamais présentée ;
- un traitement curatif lorsque la maladie est déclarée ;
- un traitement prophylactique secondaire après la survenue d'une infection afin d'éviter sa récurrence.

CHAPITRE 2

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'INFECTION VIH CONFIRMEE

1. Critères retenus pour le choix des ARV

1.1. Critères liés à la molécule ARV

- une puissance intrinsèque maximale
- une barrière génétique élevée
- un bon profil de tolérance
- un risque d'interactions médicamenteuses moindre
- une facilité de prise
- un prix abordable

L'ARV idéal doit avoir i) une puissance intrinsèque maximale, ii) une barrière génétique élevée iii) un bon profil de tolérance, iv) un risque d'interactions médicamenteuses nul v) une pharmacocinétique permettant une facilité/commodité de prise, et vi) un prix abordable. Il doit également inhiber la multiplication virale sans affecter le fonctionnement des cellules non infectées et sans induire de résistance.

1.1.1. La puissance intrinsèque des molécules ARV, garant de leur robustesse, est mesurée par la baisse de la CVP initiale après administration quotidienne en monothérapie. La puissance intrinsèque des ARV a évolué au cours du temps passant de 0,5 log 10 pour l'AZT à 2,5 log 10 pour le DTG (Figure 4).

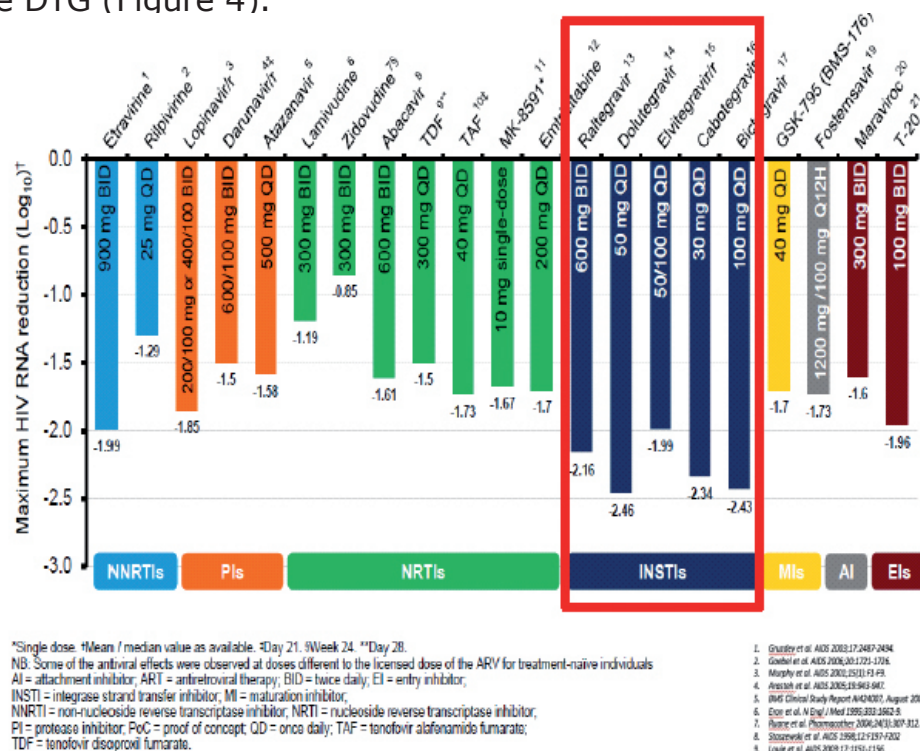


Figure 4 : Puissance intrinsèque des molécules antirétrovirales

1.1.2. La barrière génétique à la résistance des ARV est définie par le nombre de mutations nécessaires pour réduire la pression de sélection antirétrovirale. En fonction des molécules ARV, les barrières génétiques peuvent être différentes. Les familles antirétrovirales sont plus ou moins sensibles aux mutations du VIH. Ainsi, pour un ARV donné, la barrière génétique est dite soit élevée, soit intermédiaire, soit faible (Tableau 8).

Tableau 8 : Barrière génétique des ARV.

Faible*	Intermédiaire	Elevée**
Une seule mutation suffit pour conférer la résistance	Plusieurs mutations sont nécessaires (entre 4-5)	Multiples mutations sont nécessaires pour conférer une résistance (>5)
Résistance rapide à haut niveau après une mutation	Résistance lente à apparaître	Développement de la résistance en un temps beaucoup plus long
NVP, EFV, 3TC, FTC, RAL	AZT, ABC, TDF, ETR, DTG	LPV/r, ATV/r, DRV/r.

* temps pour une sélection de mutation de résistance : très court.

** temps pour une sélection de mutation de résistance : plus long.

1.1.3. La puissance intrinsèque et la barrière génétique des ARV à la fois (Figure 5).

Le risque de résistance d'un ARV est, en fait, lié à la fois à la puissance intrinsèque et à la barrière génétique. Ainsi,

- à puissance intrinsèque égale, le raltégravir (RAL) a une barrière génétique plutôt faible comparée au darunavir /boosté (DRV/r) lequel a une barrière génétique élevée.
- les INNTI ont une barrière génétique plus faible que les IP/r, d'où l'apparition plus rapide de mutations de résistance.

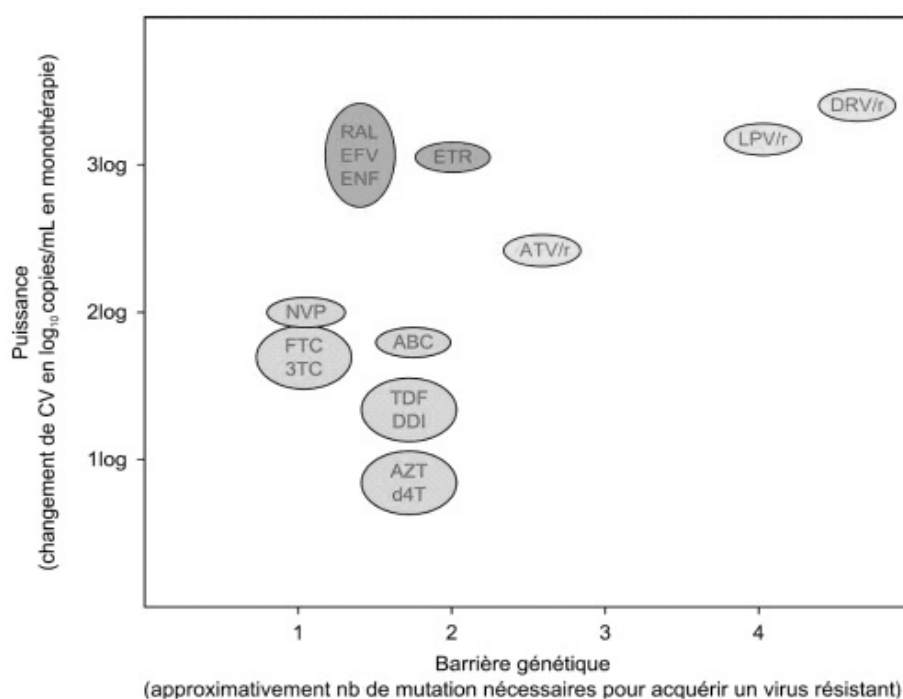


Figure 5 : Schéma de la barrière génétique et de la puissance intrinsèque des principaux ARV couramment utilisés [23]

Ainsi, le succès virologique peut être obtenu avec des ARV qui ont une puissance intrinsèque forte et une barrière génétique faible mais le risque de développement de(s) mutation(s) de résistance est, par contre, plus rapide (RAL).

1.1.4. L'effet « turbo »

La décroissance initiale de la charge virale avec obtention de l'indétectabilité est plus rapidement obtenue avec les combinaisons ARV avec un INI comme 3^e agent (Figure 6).

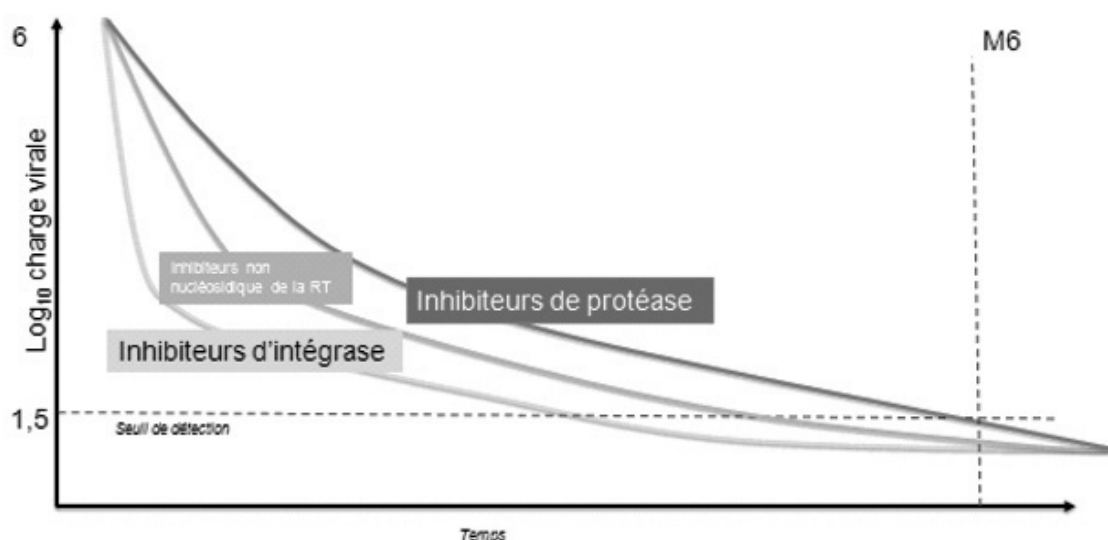


Figure 6 : Comparaison de la chute de la CVP (effet « turbo ») entre les combinaisons avec IP, INNTI et INI [dans diaporama « Rôle et implication du pharmacien » SFLS.11/2020.C. Arvieux]

Chez certains patients, la réponse virologique sous TAR est parfois plus lente, au-delà de 6 mois, lorsque la CVP initiale est très élevée ($\geq 500\,000$ copies/ml) ou le taux de CD4 assez bas ($< 200\text{ mm}^3$) [24].

1.1.5. Le profil de tolérance à court et long terme

La tolérance médicamenteuse est un paramètre important i) à prendre en compte pour une bonne observance, ii) pour garantir une efficacité thérapeutique et iii) éviter la sélection de mutants résistants. Comme pour tous les médicaments, les ARV peuvent provoquer des effets secondaires. Les principaux effets secondaires des ARV [annexe 2] varient en fonction du moment de leur survenue par rapport au début du traitement :

- soit des effets secondaires précoces (avant 1 mois de traitement). Il s'agit principalement de :

- rashes cutanés d'origine allergique et de réactions d'hypersensibilité fréquents observés avec les INNTI surtout la névirapine,
- réaction allergique sous abacavir,
- troubles neuropsychiques surtout sous efavirenz,
- troubles digestifs (nausées, diarrhées) signalés avec tous les ARV surtout les IP,
- céphalées, fatigue constatés avec tous les ARV.

- soit des effets secondaires tardifs (au-delà de 1 mois de traitement).
Il s'agit principalement de :
 - lipodystrophies décrites avec les INTI et IP,
 - acidose lactique sous INTI (toxicité spécifique),
 - ostéopénie voire ostéoporose pouvant être observées sous IP et TDF.
- soit des effets secondaires pouvant survenir à la fois précocement et/ou tardivement. Il s'agit principalement de :
 - hépatites surtout avec la névirapine,
 - neuropathie périphérique, anémie et neutropénie surtout avec la zidovudine (toxicité spécifique),
 - colique néphrétique sous atazanavir,
 - hyperlipidémies sous IP, INTI et efavirenz,
 - atteinte tubulaire sous TDF.

Le taux d'abandon de prise médicamenteuse pour effets secondaires est numériquement inférieur avec les INI qu'avec les IP ou les INNTI et, la résistance au DTG est très rarement rapportée dans les essais.

1.1.6. Le risque d'interactions médicamenteuses

Le mécanisme d'interaction le plus souvent rapporté dans la thérapie antirétrovirale concerne les interactions situées au niveau du métabolisme. Ainsi, la plupart des IP inhibe les cytochromes et certains INNTI, au contraire, les induisent. D'autres ARV interagissent avec les transporteurs de médicaments (Tableau 9).

Tableau 9 : Description des ARV, de leur mécanisme d'action et de leur métabolisme [25].

Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Métabolisme et enzymes impliquées	Profil inhibiteur/inducteur enzymatique
Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)	Ils inhibent la transcription inverse de l'ARN viral en ADN. Ainsi, le génome viral ne peut pas être intégré dans le génome de la cellule hôte. Ils induisent peu d'interactions médicamenteuses.	Abacavir	Non dépendant des CYP450	-
		Tenofovir		
		Emtricitabine		
		Lamivudine		
		Zidovudine		
		Stavudine		
		Didanosine	Xanthine oxydase	
Inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		Efavirenz	CYP450	Inhibiteur des CYP3A4, CYP2B6 et de l'UGT1A1
		Névirapine		Inhibiteur des CYP3A4 et CYP2B6
		Rilpivirine		Inhibiteur des CYP3A4
		Etravirine		Inhibiteur des CYP3A4
Inhibiteurs de protéase (IP)	Ils bloquent la phase tardive du cycle de réplication du virus.	Atazanavir	CYP450	Inhibiteurs des CYP3A4 et de la P-gp
		Darunavir		
		Fosamprenavir		
		Ritonavir		
		Lopinavir		
Inhibiteurs de l'intégrase (INI)	Ils empêchent l'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte.	Dolutégravir	CYP450, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, Pgp	-
		Elvitégravir		
			Raltégravir	
Inhibiteur de fusion	Il empêche la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et donc la pénétration du virus dans les cellules immunitaires.	Enfuvirtide	Non dépendant des CYP450	-
Inhibiteur du CCR5	Il empêche la liaison du VIH sur la cellule CD4 et donc la pénétration du virus dans la cellule.	Maraviroc	CYP450	-

Des informations détaillées sur les interactions médicamenteuses sont disponibles sur les sites web des DDI de l'Université de Liverpool: <http://www.hiv-druginteractions.org> et <http://www.hep-druginteractions.org>

1.1.7. La commodité de prises

La commodité de prises facilite l'observance au même titre que le profil de tolérance des molécules ARV comme prendre :

- peu de comprimés (formes combinées). C'est le cas de :
 - ♦ association ABC/3TC : 1 comprimé, 1 prise
 - ♦ association TDF/FTC : 1 comprimé, 1 prise
 - ♦ association TDF/FTC/EFV : 1 comprimé, 1 prise
- une prise/jour grâce à une durée d'action prolongée. C'est le cas des/de :
 - ♦ INTI : ABC, TDF, 3TC, TAF
 - ♦ INNTI : EFV, DOR,
 - ♦ INI : DTG

1.1.8. Le cout

Tous critères égaux par ailleurs, le coût du traitement reste, pour les associations les mieux tolérées, encore élevé. Les combinaisons ARV disponibles avec un INI (RAL) sont de loin les plus chères comparées avec celles avec un IP ou un INNTI en rapport essentiellement avec le prix du 3^e agent.

Néanmoins, le prix d'une association ARV doit être pris en compte dans la prise de décision thérapeutique et les associations antirétrovirales les moins chères avantagées.

1.2. Un certain nombre de critères liés au patient lui-même

Un certain nombre de critères doivent également être pris en considération au coté de ceux liés au traitement comme :

- l'âge des PVVIH
- le type de virus VIH-1 et/ou 2
- la charge virale plasmatique initiale
- le stade de l'infection VIH
- une coïnfection par le virus des hépatites B et/ou C
- la perspective d'une grossesse
- la présence de comorbidités
- la consommation de drogues
- un TAR antérieur.

2. ARV retenus

Sur la trentaine de molécules antirétrovirales actuellement disponibles, ont été retenues dans ce présent guide [annexe 3] dans le panier d'ARV parmi chacune des classes (INTI, INNTI, IP et INI) en tenant compte des critères de choix énoncés plus haut celles i) qui sont d'utilisation fréquente, ii) qui induisent peu d'effets secondaires et iii) qui sont caractérisées par une facilité de prise.

2.1. Parmi les INTI

Les INTI retenus seuls ou associés sont :

- **Abacavir (ABC)**
- **Lamivudine (3TC)**
- **Emtricitabine(FTC)**
- **Ténofovir Diproxyl Fumarate (TDF)**
- **Ténofovir alafénamide (TAF)**

Les INTI entraînent rarement des interactions médicamenteuses. Cependant, ils ont une action inhibitrice sur l'ADN polymérase gammamitochondriale, capable à des degrés divers, d'occasionner une toxicité sur plusieurs organes (myopathies, lipoatrophies, neuropathies périphériques, pancréatites...). Du fait de cette toxicité, les INTI de « 1^{ère} génération » (AZT) sont de moins en moins recommandés chez l'adulte. Ce n'est pas le cas de ABC, 3TC et du TDF utilisés seuls ou en combinaison (ABC/3TC, TDF/FTC).

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un INTI de « 2^{ème} génération » mis sur le marché seul et en formulation combinée notamment avec emtricitabine (FTC). Il s'agit d'une prodrogue du ténofovir dotée d'un bon profil pharmacologique avec des hautes concentrations intracellulaires et des concentrations plasmatiques substantiellement plus faibles (10 ou 25 mg de TAF vs 200 ou 300 mg de TDF) [26]. Sa grande efficacité, sa barrière génétique élevée [27,28], son profil de sécurité sur les plans rénal et osseux [29,30], font du TAF une molécule de choix chez les patients :

- à risque d'insuffisance rénale.
- à risque fracturaire.
 - ◆ ostéoporose/ostéopénie, ménopause, multiparité, personnes de plus de 50 ans, antécédents de fracture de fragilité.
 - ◆ score de FRAX élevé.
- même jeunes [31].

Le TAF est néanmoins responsable d'une prise de poids [32] et d'une augmentation appréciable des couts [33].

2.2. Parmi les INNTI

Les INNTI retenus, seuls ou associés sont :

- **Efavirenz (EFV)**
- **Doravirine (DOR)**

Les interactions médicamenteuses, du fait de leur métabolisation hépatique, sont nombreuses avec les INNTI, avec des effets inducteurs ou inhibiteurs sur le système du cytochrome (CYP) P450 (Tableau 9). Les INNTI de « 1^{ère} génération » sont souvent responsables d'effets secondaires (troubles neuropsychiatriques avec EFV, hypersensibilité à l'origine d'exanthèmes et d'hépatites aiguës exceptionnellement fulminantes avec NVP). Pour cette raison, la NVP n'est pas retenue chez l'adulte mais garde des indications chez l'enfant. La diminution du dosage de l'EFV de 600 à 400 mg a montré une non-infériorité de l'efficacité et un risque plus faible d'effets indésirables

après 96 semaines de TARV [34]. Cette formulation de l'EFV 400 mg fait, suite aux bons résultats de l'étude NAMSAL/ANRS 12313 [35] au Cameroun, partie des stratégies alternatives de TARV proposées par l'OMS [36].

Avec les INNTI de « 2^{ème} génération » (ETR, RPV, DOR), la tolérance est bien meilleure et elles se sont montrées actives sur les souches de VIH résistantes aux INNTI de « 1^{ère} génération ». La DOR est, en particulier, une option thérapeutique intéressante chez les patients naïfs avec une CVP $\leq 100\ 000$ copies /ml et sans notion de mutation de résistance aux ARV associés lorsqu'un INNTI est indiqué. Cette molécule est préférée par rapport aux autres molécules de la même famille pour son profil lipidique plus favorable et son peu d'interactions médicamenteuses. De surcroît, DOR est disponible aussi en association fixe (Ténofovir/Emtricitabine/Doravirine) ce qui simplifie sa prise [37].

2.3. Parmi les IP

Les IP retenus seuls ou boostés sont :

- **Atazanavir (ATV)**
- **Darunavir (DRV)**
- **Lopinavir (LPV)**
- **Ritonavir (RTV) : boosteur**

Les IP de « 1^{ère} génération » [Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV) et Lopinavir (LPV)] ont, en 1996, révolutionné le pronostic de l'infection VIH/sida. Aujourd'hui, en dehors du Lopinavir / ritonavir (LPV/r), les IP ne sont plus, pour des problèmes de tolérance, peu utilisés.

Les IP de « 2^{ème} génération », développés par la suite, ont un meilleur profil de tolérance et une forte barrière génétique (figure 5). C'est le cas de l'Atazanavir (ATV) et du Darunavir (DRV) qui sont, aujourd'hui, les molécules les plus utilisées parmi cette classe d'ARV. Néanmoins, les IP, parce qu'ils sont métabolisés au niveau hépatique par les enzymes CYP 3A4, sont responsables d'interactions médicamenteuses (Tableau 9).

2.4. Parmi les INI

Les INI retenus seuls ou associés sont :

- **Dolutégravir (DTG)**
- **Raltégravir (RAL)**

Les INI sont des ARV récemment commercialisés avec la mise à disposition des molécules tout d'abord de « 1^{ère} génération » elvitégravir (EVG) en 2007 et raltégravir (RAL) en 2008 puis d'une molécule de « 2^{ème} génération » le dolutégravir (DTG) en 2013. Les INI sont considérés comme une arme thérapeutique majeure en raison de leur puissance virologique et de leur bon profil de tolérance notamment métabolique et osseux.

2.5. Au total, les médicaments antirétroviraux formulés seuls et retenus consensuellement par l'ensemble des responsables des CDR sont

listés dans le tableau 10 et ceux coformulés sous forme d'associations fixes de 2 ou 3 ARV dans le tableau 11.

Tableau 10 : Molécules ARV retenues.

INTI	INNTI	IP	INI	Booster pharmacologique
Zidovudine	Efavirenz	Lopinavir/ ritonavir	Raltégravir	Ritonavir
Lamivudine	Névirapine	Atazanavir	Dolutégravir	
Abacavir	Doravirine	Darunavir 800 et 600		
Ténofovir DF				
Ténofovir AF				

Formulations Adulte/nourrisson et enfant	Formulations Nourrisson et enfant	Formulations Adulte
--	---	------------------------

Tableau 11 : Associations fixes d'ARV retenues.

Molécules en association	Type d'association	Présentation
2 ARV		
Abacavir/Lamivudine	2 INTI	ABC(600mg)+3TC(300mg) 2INTI
Emtricitabine/Ténofovir DF	2 INTI	FTC(200mg)+TDF(300mg)
Dolutégravir+Lamivudine	1 INI + 1 INTI	DTG(50 mg)+3TC(300mg)
2 ARV		
Dolutégravir/Abacavir/ Lamivudine	2 INTI + 1 INI	DTG(50mg)+ABC(600mg)+3TC(300mg)
Efavirenz /Lamivudine/ Ténofovir DF	2 INTI + 1 INNTI	EFV(600mg)/3TC(300mg)/TDF(300mg)
Doravirine/Lamivudine / Ténofovir DF	2 INTI + 1 INNTI	DOR(100)/3TC(300mg)/TDF(300mg)

3. Conduite du traitement antirétroviral (TAR)

3.1. Indication au TAR

Dans le cadre de la stratégie universelle « Test&Treat », toute personne vivant avec le VIH dépistée (adulte et enfant) quel que soit l'âge, le stade clinique et/ou le taux de CD4 et/ou le taux de CVP est éligible au TAR.

3.2. Quand débiter un TAR ?

Il est recommandé, dans la mesure où il n'y a pas de contre-indications, d'initier rapidement, le TAR chez toutes les personnes vivant avec le VIH quel que soit le nombre de lymphocytes CD4 et les tranches d'âge [37,38, 39].

- soit dans les 7 jours suivant le diagnostic positif,
- soit le jour même du diagnostic ou de la première consultation dans un CDR dans la mesure du possible si les patients sont prêts à le commencer [34].

L'initiation rapide du TAR vise, en effet, à i) réduire la perte de vue des PVVIH entre le dépistage et l'initiation du traitement ii) minimiser la morbi mortalité liée à la maladie et iii) diminuer la probabilité de transmission du VIH. C'est pourquoi, le TAR ne doit être mis en place qu'après une préparation pré thérapeutique (éducation thérapeutique). En effet, le succès thérapeutique est en grande partie conditionné par l'intégration dans la prise en charge globale du patient de l'éducation thérapeutique qui permettra de faciliter l'observance notamment l'adaptation souhaitable des prises d'ARV au rythme de vie du patient autant que possible.

3.3. Quel traitement antirétroviral proposer ?

Pour une gestion optimale des régimes thérapeutiques et afin de ne pas hypothéquer l'avenir du patient, le choix des associations d'ARV doit se faire au sein de l'équipe soignante tout particulièrement lors des changements de ligne thérapeutique.

3.3.1. En première ligne

La trithérapie est encore la règle.

Les arguments du choix de la première trithérapie

- le choix des 2 INTI : TDF/FTC > ABC/3TC
- le choix du 3ème agent : INI > IP/r > INNTI

Le choix du ténofovir (TDF) se fera d'emblée en cas de :

- test HLA B5701 positif
- AgHBs positif

En raison de la haute barrière génétique et du faible potentiel de résistance transmise aux inhibiteurs de la protéase ou de l'intégrase mais aussi des profils de tolérance et de toxicité favorables et de la facilité/commodité de prise, les schémas thérapeutiques préconisés, dans l'attente des résultats des tests génotypiques de résistance, du test HLA B5701 et de l'AgHBs reposent sur l'association préférée de 2 INTI + 1 INI (DTG). Chez des patients

naïfs d'antirétroviraux, le dolutégravir, en effet, dans les essais cliniques de phase III,

- s'est montré non inférieur au raltégravir dans l'essai SPRING-2 [40] à la semaine 96. L'efficacité virologique du DTG associé au TDF/FTC ou à ABC/3TC était identique et le profil de tolérance comparable. Aucune mutation n'a été décelée sous DTG pendant ces 96 semaines.

- a démontré une efficacité virologique supérieure à celle :

- ♦ du darunavir / ritonavir dans l'étude FLAMINGO où le taux de succès virologique à S48 est supérieur dans le bras DTG que dans le bras DRV/r en association à TDF/FTC ou ABC/3TC [41].

- ♦ de l'éfavirenz dans l'étude NAMSAL/ANRS 12313 de phase 3 randomisée, en ouvert, conduite au Cameroun qui a confirmé le bon choix du DTG en traitement initial avec l'avantage principal qu'il n'a pas été observé, en cas d'échec virologique, d'émergence de mutations de résistance, contrairement à l'EFV où cette émergence de mutation est quasi systématique.

Déjà, dans l'essai SINGLE [42,43], le dolutégravir comparé à l'efavirenz en trithérapie affichait une meilleure efficacité viro-immunologique légitimant une révision des recommandations par l'OMS [1].

La trithérapie reste la règle avec la prescription des INI (DTG) en première ligne. La trithérapie continue à être, en première ligne, la stratégie la plus éprouvée. Elle repose, chez les PVVIH naïves de tout TARV, sur les combinaisons de molécules dont la barrière génétique est très élevée pour éviter l'émergence de résistance (Tableau 12). Le DTG fait son entrée, conformément aux lignes directrices de l'OMS, en tant que première ligne préférentielle à la place de l'EFV [1].

Tableau 12 : Combinaisons antirétrovirales préconisées en première intention chez les PVVIH naïves de tout TAR.

2 INTI	1 INI	Remarques
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	DTG [A-I]	choix préférentiel 1 [Haute barrière génétique à la résistance + très faible taux de mutations observées + très peu interactions médicamenteuses]
ABC ^c +3TC ^a		si insuffisance rénale
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	RAL [A-I]	choix préférentiel 2 [Barrière génétique faible + absence interactions médicamenteuses]
ABC ^c +3TC ^a		si insuffisance rénale

2 INTI	1 IP	Remarques
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	DRV(800mg) /r(100mg)[A-I]	choix préférentiel 3 [Haute barrière génétique à la résistance + faible taux de résistance transmise + nombreuses interactions médicamenteuses]
ABC ^c +3TC ^a		si insuffisance rénale
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	ATV(300mg)/r(100mg) ATV(200mg) LPV/r	choix alternatif [Haute barrière génétique à la résistance + faible taux de résistance + nombreuses interactions médicamenteuses]
ABC ^c +3TC ^a		si insuffisance rénale
2 INTI	1 INNTI	Remarques
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	DOR	choix alternatif 1 [Faible barrière génétique à la résistance + activité contre les virus résistants à EFV + moindre interactions médicamenteuses par rapport à EFV]
TDF/FTC ou TDF ^b +3TC ^a ou TAF ^b + 3TC ^a	EFV	choix alternatif 2 [Faible barrière génétique à la résistance + nombreuses interactions médicamenteuses]
ABC ^c +3TC ^a	DOR EFV	si insuffisance rénale

a : ajustement de posologie si clairance à la créatinine < 30 ml/mn. **b** : ajustement de posologie si clairance à la créatinine < 50 ml/mn. **c** : contre indiqué si hypersensibilité ou test HLA B 5207 positif.

3.3.2. Quand et comment changer de schéma de traitement antirétroviral

3.3.2.1. En cas d'échec virologique des TAR de 1^e ligne : TAR de 2^e ligne.

L'échec virologique se définit par le constat d'une charge virale plasmatique détectable (> 50 copies/ml) confirmé sur 2 prélèvements consécutifs, à 15 jours d'intervalle au delà de 6 mois après l'initiation du TAR. La confirmation de l'indétectabilité sur le deuxième prélèvement se justifie par la possibilité d'une élévation transitoire et modérée (< 1000 copies/ml) de la charge virale à l'occasion d'un événement intercurrent, indépendamment

de tout relâchement de l'observance (blip). Ces blips qualifiés « d'extrasystoles virologiques » sont considérés comme un accident réplcatif isolé et de faible amplitude (CVP 50-1000 copies/ml) dont il faut s'assurer au plus vite (moins d'un mois) du retour à l'indétectabilité (< 50 copies/ml au contrôle). Ces blips sont sans conséquence sur le gain de CD4, évoluent rarement vers un échec virologique et ne nécessitent pas un changement de ligne thérapeutique.

En revanche, les virémies intermittentes répétées et petites virémies persistantes avec des CVP > 50 copies /ml à des examens consécutifs doivent être considérées comme un échec.

Les conséquences de l'échec virologique sont nombreuses avec risque de :

- chute des CD4 surtout si la CVP est supérieure à 10 000 copies/ml
- d'événements cliniques « mineurs » : infections bactériennes, candidoses, surtout si le taux de CD4 est compris entre 250-300/mm³
- d'augmentation de la transmission voire d'un virus résistant
- d'accumulation de résistances si la réplication persiste sous ARV, indépendamment du niveau de CVP avec pour conséquence :
 - ♦ une perte de chance,
 - ♦ une diminution du nombre de molécules potentiellement actives,
 - ♦ la sélection de virus résistants au niveau des sanctuaires (LCR, sécrétions génitales).

Pour gérer l'échec virologique, il convient de :

- évaluer en premier lieu l'observance, vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses et la conformité de la posologie .Il convient le cas échéant d'apporter les corrections appropriées et de contrôler la charge virale un mois après. Le maintien d'un schéma thérapeutique inefficace peut, en effet, restreindre les options thérapeutiques futures ;
- réaliser, entre temps, un test de résistance pour adapter de façon optimale la deuxième ligne thérapeutique ;
- dans l'attente de la disponibilité en routine des tests de résistance, il convient de procéder au changement de la combinaison thérapeutique initiale. La règle de base est de changer au moins 02 ARV actifs de classes différentes en tenant compte de l'historique thérapeutique et des résistances croisées selon les combinaisons listées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Changement de régimes ARV de 1^{ère} ligne vers des régimes ARV de 2^{ème} ligne en cas d'échec virologique chez l'adulte.

Régimes ARV de 1 ^e ligne		Régimes ARV de 2 ^e ligne
TDF/FTC ou TDF (TAF) + 3TC	DTG ^a	ABC/3TC + DRV (600mg)/ r(100mg) x 2/jour [B-III]

TDF/FTC ou TDF (TAF) + 3TC	RAL	ABC/3TC + DTG (50 mgx2/jour) [A-I]
TDF/FTC	LPV/r ATV/r DRV/r	Résistance rare - Aide à l'observance et poursuivre le même régime [A-I] ou - ABC/3TC+DTG (50mgx1/jour) [B-III]
TDF/FTC ou TDF (TAF) + 3TC	DOR EFV	ABC/3TC + DTG (50 mgx1/jour) [A-I]

a : la recherche d'une résistance est importante pour déterminer si un INI pourrait être inclus dans les régimes ultérieurs (AII).

3.3.2.2. Changements possibles en cas de charge virale indétectable (Gestion du succès virologique)

3.3.2.2.1. Changement de première ligne thérapeutique par nécessité :

- en cas de toxicité du TAR (une classe ou une molécule) de première ligne, il y a lieu d'arrêter la molécule incriminée comme suit :

- ♦ DTG + 3 TC+ TDF :
 - arrêt du TDF si toxicité osseuse ou rénale
- ♦ DTG + 3 TC + ABC :
 - arrêt de l'ABC si pancréatite, risque cardiaque et hypersensibilité.

- en cas de d'intolérance même minime ou considérée comme « normale » par le patient comme la survenue de :

- ♦ troubles du sommeil (EFV, DOR)
- ♦ troubles digestifs (IP/r, INTI)
- ♦ douleurs articulaires (TDF)
- ♦ fatigue (EFV, INI)

- devant une anomalie biologique comme :

- ♦ des troubles glucido-lipidiques (EFV, IP/r)
- ♦ une élévation des transaminases (IP/r)

3.3.2.2.2. Changement de première ligne thérapeutique

- Par stratégie,
 - ♦ chez des PVVIH âgées dans le but de prévenir la toxicité des ARV, la survenue d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses

- ◆ chez des personnes poly médicamentées par souci économique de réduction des coûts

- De principe : passer d'une trithérapie à une bithérapie peut suffire quand deux ARV sont pleinement actifs une fois la charge virale rendue indétectable depuis au moins 06 mois. Le passage d'une trithérapie à une bithérapie peut réduire l'exposition médicamenteuse en l'absence de résistance, présumée ou prouvée, aux ARV administrés. La bithérapie contenant du 3TC n'est possible qu'en l'absence d'hépatite B et celle contenant du RAL en cas de contre-indications aux INTI (A I).

- Le changement du TAR préférentiel de 1^{ère} ligne peut faire appel dans certains cas à la bithérapie DTG + 3TC (A-I) : atteinte rénale, PVVIH âgées et/ou poly médicamentées, CVP < 500 000 copies/ml.

- ◆ Les études parallèles GEMINI 1 & 2 ont démontré à la semaine 48 la non infériorité de la bithérapie DTG/3TC versus la trithérapie DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne en termes d'efficacité et de tolérance [13, 46,47] ;

- ◆ Les résultats à S96 d'une méta-analyse montrent qu'en termes d'efficacité virologique, la bithérapie DTG + 3TC est supérieure à la trithérapie DRV/r + TDF + FTC et comparable à celle des autres trithérapies, y compris dans l'analyse prenant en compte les niveaux initiaux de CVP et de CD4. Concernant la restauration immunologique, la variation moyenne du taux de CD4 depuis l'inclusion est significativement plus élevée avec DTG/3TC versus DRV/r + TDF/FTC, EFV/TDF/FTC et RPV/TDF/FTC [48].

D'autres bithérapies aujourd'hui validées sont proposées en traitement de maintenance chez les patients avec une charge virale supprimée dans le but de réduire la toxicité des TAR sur le long terme :

- la combinaison DTG 800/r / RPV (A-I) qui a, dans l'étude PROBE [49], montré, en plus d'un bon profil lipidique, qu'elle est non inférieure à 48 semaines à celle de la trithérapie standard à base d'IP/r (ATV/r, DRV/r). Cette association est, entre autres, réservée aux PVVIH présentant une intolérance aux INTI ;

- les combinaisons à base IP/r et 3TC (A-I) dont un des intérêts est de préserver les autres INTI :

- ◆ ATV/r + 3TC testé en switch dans les études SALT [16] et ATLAS-M [17], s'est révélé efficace, bien toléré et non inférieur à la trithérapie ATV/r + 2 INTI ;

- ◆ DRV/r + 3TC bien toléré et non inférieur à DRV/r + 2 INTI (TDF/FTC ou ABC/3TC) comme rapporté dans l'étude DUAL [50] ;

- ◆ LPV/r + 3TC, exploré dans l'étude GARDEL [14], est aussi virologiquement non inférieur à la trithérapie standard LPV/r + 2INTI [12].

- la combinaison DRV/r + RAL est trouvée dans l'étude NEAT 001 /ANRS 143, non inférieure à DRV/r +TDF/FTC seulement si le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³ [22, 51,52].

Ces protocoles de bithérapies devraient faire l'objet cependant d'une étude multicentrique avant d'être recommandées en pratique quotidienne. Il convient, en effet, de définir les PVVIH bénéficiaires et les régimes préférentiels à préconiser.

3.2.3. Echec virologique chez les PVVIH prétraitées En

3.2.3.1. Echec virologique sous raltégravir, avec une notion de résistance présumée ou prouvée : dolutégravir (50mg x 2/jour) associé à au moins un autre ARV actif s'est avéré efficace [44].

3.2.3.2. Echec sous IP/r : une mauvaise adhérence est souvent la raison la plus probable de l'échec. La poursuite du même schéma est recommandée dans un premier temps avec une aide à l'observance plutôt que de passer à un nouveau TAR (A-I). Une association ARV basée sur un autre IP boosté, ou sur DTG plus 1 ou 2 INTI actifs peut être également préconisée dans l'attente d'un test de résistance (B-III).

3.2.3.3. Echec sous INNTI : un TAR à base de DTG plus 1 ou 2 INTI actifs est supérieur au LPV/r plus 2 INTI (A-I) [45].

3.2.3.4. Echec « complexe » avec multi résistance suspectée ou prouvée, la réalisation d'un test de résistance est plus qu'indispensable pour adapter d'une façon optimale le schéma thérapeutique. Il faut introduire, si cela est possible, au moins 02 molécules actives de différentes classes. L'ajout d'un seul ARV actif au régime défaillant n'est pas recommandé (A-II). Dans ces situations extrêmes, l'optimisation du schéma TAR à même de maintenir une charge virale aussi faible que possible est l'issue recherchée [46].

3.4. L'échec immunologique ou dissociation immuno-virologique

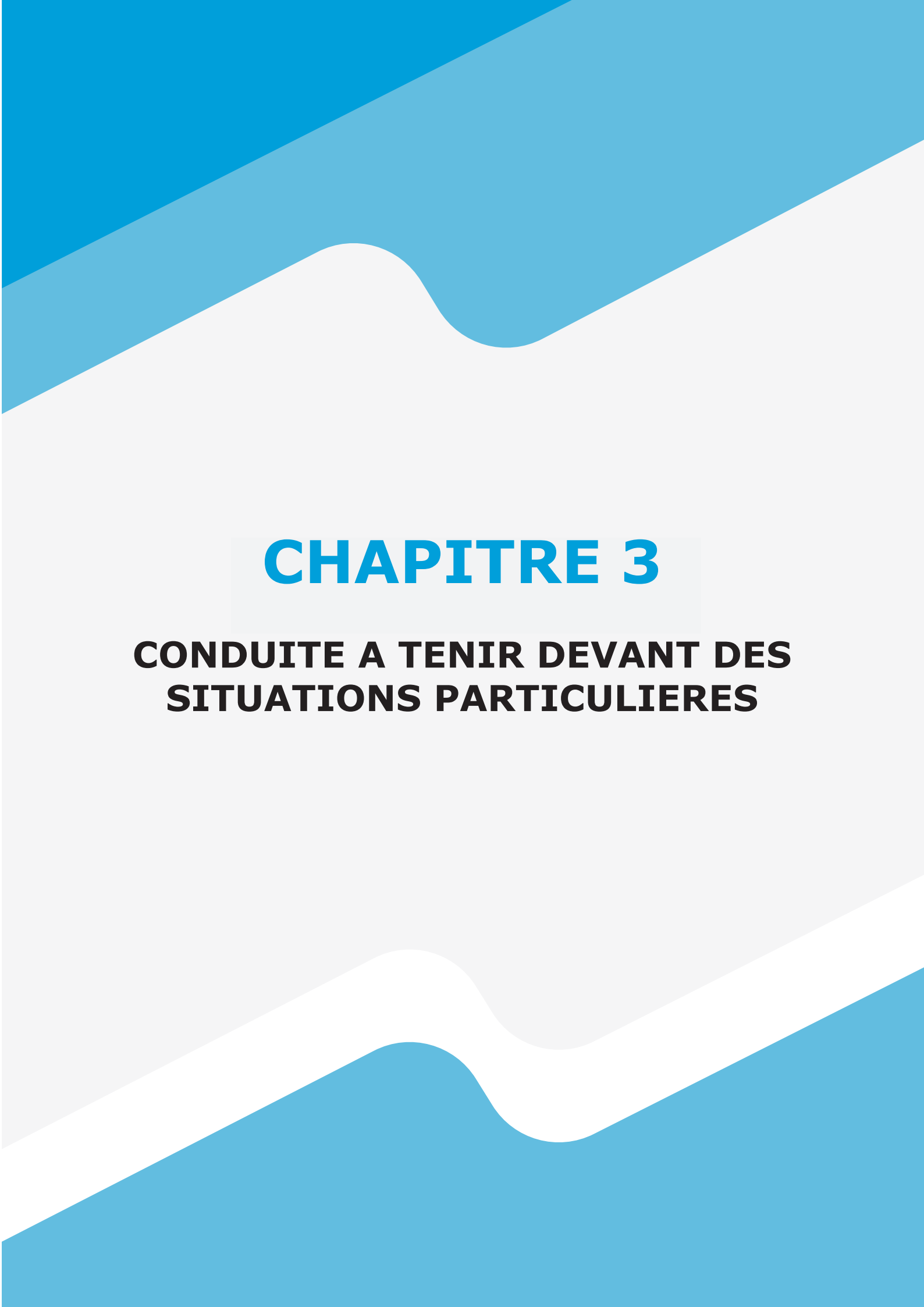
L'échec immunologique ou dissociation immuno-virologique est défini par l'absence de remontée des CD4 sous traitement virologiquement efficace.

La réponse virologique à un premier TAR ne dépend pas de la valeur initiale des lymphocytes CD4 ni de celle de la CVP. Par contre, l'évolution clinique sous un premier TAR est :

- moins bonne quand le taux de CD4 est $< 200/\text{mm}^3$.
- meilleure si les CD4 sont $> 350/\text{mm}^3$
- moins bonne si la CVP est $> 5 \log \text{ copies/ml}$
- dépendante de la réponse initiale (à 6 mois) au TAR
- fortement influencée par l'observance du traitement.

Par ailleurs, un âge supérieur à 45 ans est trouvé associé à une remontée du taux de CD4 significativement moindre [53].

La prévention de l'échec immunologique repose sur un TAR adapté au succès virologique.



CHAPITRE 3

CONDUITE A TENIR DEVANT DES SITUATIONS PARTICULIERES

1. Primo-infection

Malgré le peu de données probantes sur le traitement de la primo-infection quelle que soit l'état clinique, le niveau de CD4 et de CVP(B-II), un TAR est recommandé et doit être initiée rapidement, idéalement dans les 48 heures dans le but i) de limiter la constitution de tissus et cellules réservoirs [54], ii) de réduire l'activation immunitaire précoce [55], iii) de diminuer le risque de transmission sexuelle du virus (A-I)[56], et iv) d'empêcher l'évolution vers le sida[57].

Le TAR est recommandé et doit être initiée rapidement, idéalement dans les 48 heures.

Le traitement fait appel en raison de la barrière génétique

- choix préférentiel : DTG + TDF/FTC ou DTG + TDF + 3TC
- choix alternatifs :
 - ♦ DRV(800mg)/r(100mg)+TDF/FTC ou DRV (800mg)/r(100mg)+TDF+3TC.
 - ♦ RAL + TDF/FTC ou RAL + TDF + 3TC

Ce TAR est définitif et, le bénéfice immuno-virologique obtenu sous traitement n'est pas préservé en cas d'arrêt thérapeutique.

On n'omettra pas de rechercher d'autres IST qui pourraient être associées comme une syphilis, une chlamydie, une gonococcie, une hépatite B et/ou C.

2. Femme enceinte

La connaissance du statut sérologique permet i) de réduire la transmission du VIH à son partenaire mais aussi ii) de prévenir la transmission mère enfant (TME). C'est pourquoi le dépistage de l'infection à VIH et des autres IST doit être systématiquement proposé devant toute femme enceinte dès le premier trimestre de grossesse et également chez le partenaire. Ce dépistage peut être éventuellement renouvelé si les facteurs de risque d'infection à VIH sont toujours présents.

Avant d'initier un traitement antirétroviral chez une femme séropositive pour le VIH en âge de procréer, un test de grossesse devrait être effectué (AIII).

Les ARV pouvant être employés chez la femme enceinte sont parmi les :

- INTI : ABC, FTC,3TC, TDF, TAF
- INNTI : EFV
- IP : LPV/r, ATV/r, DRV/r
- INI : RAL, DTG.

Tous les nouveau-nés de mère séropositive doivent recevoir un TAR dans le post-partum pour réduire le risque de transmission périnatale du VIH (IA).

2.1. Première éventualité : femme enceinte sous TAR

2.1.1. TAR efficace [CVP indétectable] : c'est la situation idéale [58]

- Mère,
 - ♦ Conserver le TAR
 - ♦ Accouchement par voie basse si CVP< 50 cop/ml à la 38^e semaine d'aménorrhée (SA)

- ♦ Freiner la montée laiteuse
- Nouveau-né [Faible risque de transmission périnatale]
 - ♦ TAR à débuter dans les 6-12 heures qui suivent la naissance :
 - choix préférentiel :
 - Zidovudine (AZT)
 - ♦ 2 mg/kg x 2 jour pendant 02 semaines
puis
 - ♦ 4 mg/kg x 2/jour pendant 02 semaines
 - ♦ soit 4 semaines de traitement en 2 prises journalières
 - choix alternatif :
 - Névirapine (NVP)
 - ♦ 15 mg (poids naissance > 2,5 kg),
 - ♦ 10 mg (poids naissance compris entre 2-2,5 kg),
 - ♦ 2mg/kg (poids naissance < 2 kg)
 - ♦ 1 seule fois par jour pendant 2 semaines
 - ♦ Contre-indication de l'allaitement maternel
 - ♦ CVP à M0, M1, M3
 - ♦ Sérologie VIH à M18

2.1.2. TAR inefficace

- Mère [charge virale détectable],
 - ♦ Modifier le traitement initial (Tableau 13)
 - ♦ Programmer une césarienne à la 38^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) si CVP supérieure à 50 cop/ml
 - ♦ Freiner la montée laiteuse
 - ♦ Prescrire une prophylaxie primaire par Cotrimoxazole si CD4 < 200/mm³
- Nouveau-né [risque élevé de transmission périnatale],
 - ♦ TAR à débuter dans les 6-12 heures qui suivent la naissance :
 - choix préférentiel :
 - Zidovudine (AZT) 2 mg/kgx2/jour PO pendant 04 semaines
+
 - 3 doses prophylactiques de Névirapine (4mg/kg x 2/jour) PO :
 - ♦ 1^e dose : entre H6-H12
 - ♦ 2^e dose : H48
 - ♦ 3^e dose : H96
 - choix alternatif
 - ♦ AZT (2 mg/kgx2/jour) + 3TC (2 mg/kgx2/jour) + NVP (4 mg/kg x2/jour) pendant 15 jours
ou
 - ♦ AZT+3TC+RAL (si poids ≥ 2 kg) pendant 6 semaines
 - ♦ Contre-indication de l'allaitement maternel

- ♦ CVP à M0, M1 et M3
- ♦ Sérologie VIH à M18

2.2. Deuxième éventualité : découverte de la séropositivité en cours de grossesse

- Mère,
 - ♦ TAR à débiter dès que possible (Tableau 12) même lors du premier trimestre de la grossesse
 - ♦ Accouchement :
 - si charge virale indétectable à la 36^{ème} SA (< 50 copies/ml) :
 - accouchement par voie basse
 - si charge virale détectable à la 36^{ème} SA (> 50 copies/ml) :
 - césarienne programmée à la 38^{ème} SA
 - ♦ Freiner la montée laiteuse
- Nouveau né [risque élevé de transmission périnatale],
 - ♦ TAR à débiter dans les 6-12heures qui suivent la naissance :
 - choix TAR
 - AZT + 3 TC + LPV/r pendant 04 à 06 semaines
 - ou
 - AZT + 3TC pendant 4 semaines
 - +
 - NVP pendant 2 semaines
 - ♦ Prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire (PCP) recommandée à partir de 4 - 6^e semaine de grossesse
 - ♦ Contre indication de l'allaitement maternel
 - ♦ CVP à M0, M1 et M3
 - ♦ Sérologie VIH à M18

2.3. Troisième éventualité : découverte de la séropositivité au moment du travail ou femme enceinte séropositive non suivie en travail [intérêt des tests rapides (TDR)]

- Mère,
 - ♦ Césarienne dans la mesure du possible
 - ♦ TAR (Tableau 12)
 - choix préférentiel : TAF+3TC (ou TDF/FTC) + DTG
 - choix alternatif si situation à très haut risque de transmission (partenaire sous TAR non contrôlé, primo-infection,...) :
 - TAF+3TC (ou TDF/FTC) +DRV 800/r
 - ou
 - ABC/3TC+RAL
 - ♦ Freiner la montée laiteuse
- Nouveau-né [Risque très élevé de transmission périnatale]
 - ♦ TAR à débiter dans les 6-12 heures qui suivent la naissance :

■ choix préférentiels :

- AZT+3TC+LPV/r pendant 4 semaines

ou

- AZT+3TC (4 semaines) +NVP pendant 2 semaines

- ◆ Contre-indication de l'allaitement maternel
- ◆ Prophylaxie PCP recommandée à partir de 4 à 6 semaines
- ◆ CVP à M0, M1 et M3
- ◆ Sérologie VIH à M18

Une trithérapie est chaque fois indiquée, en raison du risque élevé de contamination, chez les nouveau-nés de mères séropositives ayant une charge virale détectable à la 38^e SA. Il s'agit alors d'un ii) traitement présomptif pour un nouveau-né qui pourrait être ultérieurement reconnu comme séropositif, et ii) aussi d'un traitement prophylactique post exposition contre l'acquisition du VIH au moment de l'accouchement.

L'absence de transmission mère-enfant ne peut être affirmée qu'après deux examens PCR négatifs (ARN ou ADN), dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant.

NB :

- L'utilisation des IP pendant la grossesse est associée à un sur-risque modéré de prématurité et de faible poids de naissance.
- Une toxicité myocardique transitoire de l'AZT non-cliniquement significative a été rapportée chez les filles.
- Une surveillance de la toxicité mitochondriale est de mise jusqu'à l'âge de 2 ans.

3. Coïnfections VIH/hépatites B et/ou C

3.1. Coïnfection VIH / VHB

- sont actifs sur le VIH et le VHB
 - ◆ TDF, TDF/FTC, 3TC et TAF
- 3TC ne doit pas être utilisé seul
- est actif sur le VHB mais pas sur le VIH

Le traitement recommandé fait appel à l'un des schémas suivants incluant 2 molécules actives sur le VHB [TDF/FTC, TDF, 3TC ou du TAF (A-III)] quel que soit la mesure de la charge virale du VHB.

- TDF/FTC+ DTG (50 mg)
- TDF+3TC+ RAL
- TAF + 3TC +DTG
- TDF/FTC+ DRV/r (800/100)

En cas de contre-indication osseuse : utiliser TAF à la place TDF

- TAF+3TC +DTG

- TAF+3TC + RAL
- TAF+3TC + DRV/r (800/100)

Si le contrôle virologique n'est pas obtenu sous associations ARV contenant du 3TC ou du TAF, il faut associer un traitement anti-VHB(AII) :

- Entécavir (0.5mg/jour) dans les cirrhoses compensées ou décompensées.

3.2. Coïnfection VIH/VHC

Chez les PVVIH co-infectés par l'hépatite C, les interactions médicamenteuses sont à prendre en considération lors du choix de l'association ARV à prescrire. Seuls les schémas thérapeutiques actuels basés sur les INI ne présentent pas d'interactions médicamenteuses avec les traitements recommandés contre l'hépatite C.

En pratique, il y a lieu :

- de débiter en premier, le traitement de l'infection VIH avec des associations contenant du RAL pour limiter le risque d'interactions médicamenteuses

et

- secondairement, d'initier le traitement de l'hépatite C en se référant à l'instruction 05 du 08 avril 2018 [annexe4].

4. Découverte de l'infection à VIH suite à une infection opportuniste

Les recommandations pour la mise en route du TAR dans le cadre d'infections opportunistes restent en grande partie inchangées [2].

4.1. Infection opportuniste (IO) pour laquelle il n'existe pas de traitement spécifique efficace (cryptosporidiose, microsporidioses, leucoencéphalopathie multifocale progressive et maladie de Kaposi) :

Il est recommandé d'initier un TAR le plus tôt possible (A-I) (Tableau 12).

4.2. IO pour laquelle il existe un traitement spécifique efficace :

L'initiation du TAR est recommandée dans les 2 semaines suivant l'initiation du traitement de la plupart des infections opportunistes (A-I), sauf pour :

- les personnes atteintes de tuberculose avec un taux de CD4 $\leq$ à 50 / mm³, le TAR doit être initié dans les 2 à 4 semaines suivant le début du traitement antituberculeux (évaluation des preuves: A-I) par une des associations suivantes (Tableau 14).

Tableau 14 : Associations antirétrovirales recommandées en cas de tuberculose maladie.

2 INTI	1 INI	Remarques
TDF/FTC ou TDF + 3TC ou TAF + 3TC	RAL (400 mgx2/jour) DTG (50 mgx2/jour)	choix préférentiel 1 choix préférentiel 3
ABC +3TC*	DTG ou RAL	si insuffisance rénale
2 INTI	1 INNTI	Remarques
TDF/FTC ou TDF + 3TC ou TAF + 3TC	EFV (600 mgx1/jour)	choix alternatif 2
ABC +3TC*		si insuffisance rénale

***3 TC** : à adapter à la fonction rénale

- les personnes atteintes de méningite cryptococcique, le TAR doit être débuté dans les 4 à 6 semaines suivant le début du traitement antifongique (B-I).

5. Traitement de l'infection à VIH-2

Le principe du traitement de l'infection à VIH-2 est le même que pour le VIH-1. Par contre du fait d'une résistance naturelle aux INNTI, le 3^{ème} ARV de la trithérapie sera soit IP soit INI.

Le suivi virologique ne se fait pas par la PCR VIH-2 car celle-ci n'est pas disponible en routine.

CHAPITRE 4

NOURRISSON ET ENFANT

En l'absence de TAR, l'infection à VIH de l'enfant est d'évolution bimodale : environ 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie. Les autres enfants ont un profil évolutif peu différent de celui de l'adulte avec un risque cumulé de sida de l'ordre de 4 à 5 % par an.

Comme chez l'adulte il s'agit de stabiliser l'infection à court terme, de réduire la CVP et de bloquer la maladie avec à plus ou moins long terme ; une bonne tolérance et une bonne observance des TAR prescrits dans le but de maintenir une CVP indétectable au dessous du seuil de détection (< 50 copies/ml) le plus longtemps possible, éviter la survenue de résistance(s) et protéger des IO.

Le manque des formulations de molécules ARV adaptées à l'âge qui soient à la fois puissantes et adaptées avec une barrière génétique élevée et une bonne tolérance a été pendant longtemps un obstacle chez ces populations. Les formes pédiatriques retenues sont listées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Molécules ARV pédiatriques retenues.

INTI	INNTI	IP	INI	Booster Pharmacologique
Zidovudine (AZT) -sirop (50mg/5ml) -comp dispersible (60mg)	Névirapine (NVP) -solution buvable (10mg/ml) -com dispersible (50mg)	Lopinavir/ ritonavir (LPV/r) -solution buvable (80mg/20mg/ml)	Raltégravir (RAL) 100mg granulés pour suspension buvable	Ritonavir (RTV) -solution buvable (80mg/ml)
Lamivudine (3TC) -solution orale (10 mg/ml)	Efavirenz (EFV) -comp non dispersible (200mg) -solution buvable (30mg/ml)	Atazanavir (ATV) -poudre pour suspension buvable (50mg/sachet)	olutégravir (DTG) comp dispersible (5, 15, 20, 25, 30mg)	
Abacavir (ABC) -solution buvable (20mg/ml) -comp dispersible (60mg)		Darunavir (DRV) -solution buvable (100mg/ml) -comp dispersible (75mg)		

L'instauration rapide d'un traitement antirétroviral (TAR) pour tous les enfants, quel que soit l'âge est recommandée se basant sur les données extrapolées des grandes cohortes d'adultes et en particulier de l'étude START [59].

Le TAR pour les enfants est composé, comme chez l'adulte, d'une association de 3 molécules ARV (trithérapie) :

- 2 INTI + 1 INI
- 2 INTI + 1 INNTI
- 2 INTI + 1 IP/r

selon les différentes combinaisons listées dans le tableau 16 :

Tableau 16 : Les TAR en première intention chez l'enfant selon le poids et l'âge.

Tranche d'âge	Schémas thérapeutiques		Remarques
Prématuré	AZT + 3TC + NVP		
Nourrissons de la naissance à 14 jours	AZT + 3TC + NVP		Choix préférentiel
	Poids $\geq$ 2kg	AZT + 3 TC + RAL	Choix préférentiel
Enfants âgés de 14 jours à 3 ans	AZT ou ABC (si $\geq$ 3 mois) + 3TC +LPV/r		Choix préférentiel
	Poids $\geq$ 2kg	AZT ou ABC (si $\geq$ 3 mois) + 3TC + LPV/r	Choix préférentiel 1
		AZT ou ABC (si $\geq$ 3 mois) + 3TC + NVP	Choix préférentiel 2
		AZT ou ABC (si $\geq$ 3 mois) + 3TC + RAL	Choix préférentiel 3
Enfants âgés de 3 et 6 ans	Poids $\geq$ 3kg et $\leq$ 10kg ABC ou AZT+3TC+DTG		Choix préférentiel
	Poids $\geq$ 10kg	ABC ou AZT+3 TC+DTG	Choix préférentiel 1
		ABC ou AZT+3 TC + LPV/r (ou ATV/r)	Choix préférentiel 2
		ABC ou AZT+3 TC+DRV/r	Choix préférentiel 3
		AZT ou ABC (si $\geq$ 3 mois) + 3TC + RAL	Choix préférentiel 4
		ABC ou AZT+3 TC+EFV	Choix préférentiel 4
Enfants âgés de 3 et 6 ans	ABC + 3TC + DTG		Choix préférentiel
	ABC + 3 TC+ LPV/r		Choix alternatif 1
	ABC + 3TC + DRV/r ou ATV/r		Choix alternatif 2
	ABC + 3TC + EFV		Choix alternatif 3
	ABC + 3 TC + RAL		Choix alternatif 4
Adolescents > 12 ans	Se référer aux schémas de l'adulte		

NB :

- Eviter l'association ABC/NVP.
- Eviter la prescription du TDF.

Les posologies d'ARV, chez le nourrisson ou l'enfant, sont déterminées en fonction de l'âge et du poids (Tableau 17).

Tableau 17 : Posologies des ARV (AZT, 3TC, NVP, RAL) selon l'âge gestationnel à la naissance et le poids corporel.

ARV	Age	Posologies
AZT	Entre la naissance et la 4 ^e semaine	4mg/kg x 2/jour
	Au-delà de 4 ^e semaines	
	4-9 kg	12mg/kg x 2/jour
	9-29 kg	9mg/kg 2/jour
3TC	Entre la naissance et la 4 ^e semaine	2mg/kg x 2/jour
	Au-delà de 3 mois	5mg/kg x 2/jour
NVP	De la naissance à la 4 ^e semaine	6mg/kg x 2/jour (14 jours) puis x 2/jour
	Au-delà de 4 ^e semaine	200mg/m ² surface corporelle x1/jour (14 jours) puis x 2/jour
LPV/r	14 jours-12 mois	300mg/m ² = 13mg/kg x 2/j
	3 – 35 kg	230-300mg/m ² x 2/jour (maximum 400+100mg x 2/jour)
RAL	Naissance – 1 semaine	1.5mg/kg x 1 /jour
	Entre la naissance et la 4 ^e semaine	3mg/kg x 2/jour
	Entre la 4 ^e et la 6 ^e semaine	6mg/kg x 2/jour
DTG	> 4 ^e semaine et pesant au moins 3kg	5mg x 1/jour = 1cp dispersible/jour

La recommandation d'utiliser un INI en particulier DTG dans une combinaison antirétrovirale en initiation de traitement se fonde sur i) l'extrapolation d'essais comparatifs chez l'adulte qui ont montré que les schémas avec INI ont une efficacité supérieure aux schémas avec IP et INNTI [59,60] et ii) les résultats de l'étude IMPAACT P1093 portant sur le dolutégravir [57] qui ont montré une bonne efficacité viro-immunologique et tolérance chez l'enfant de 6 ans et plus naïf de TAR. Le DTG est maintenant conseillé dans cette tranche d'âge avec la mise à disposition d'un comprimé dispersible à 5 mg. Les posologies sont détaillées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Posologie du DTG (comprimé dispersible*).

Poids	Posologies
3 à <6 kg	5mg x 1/jour = 1cp dispersible / jour
6 à <10 kg	15mg x 1/jour = 3cp dispersibles / jour
10 à <14 kg	20mg x 1/jour = 4cp dispersibles / jour
14 à <20 kg	25mg x 1/jour = 5cp dispersibles / jour
≥20 kg	30mg x 1/jour = 6cp dispersibles / jour

*à prescrire chez les enfants âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg.

1. Nouveau-né

Le TAR chez un nouveau-né peut être :

- à visée prophylactique : c'est l'administration à tous les nouveau-nés de mères séropositives pour le VIH d'un TAR à la naissance pour réduire le risque de transmission périnatale du VIH (A-I) dans les 6 à 12 heures suivant l'accouchement (A-II) [chapitre femme enceinte]. Ce traitement prophylactique s'adresse aux nouveau-nés de mères séropositives qui ont une charge virale indétectable (<50 copies / ml) à l'approche du terme (définie comme un taux d'ARN du VIH confirmé <50 copies / ml) ;
- présomptif : c'est la prescription d'une trithérapie – qui sert également de prophylaxie- aux nouveau-nés qui sont les plus exposés au risque d'acquisition du VIH in utero, lors de l'accouchement ou de l'allaitement maternel dans l'attente de la confirmation diagnostique. Ce traitement présomptif s'adresse aux nouveau-nés de mères séropositives avec une charge virale détectable (> 50 cop/ml) et qui découvrent qu'elles sont séropositives pour le VIH soit au dernier trimestre de la grossesse, soit au moment de l'accouchement, soit qu'elles aient été inobservantes au TARV prescrit avant la conception..

2. Nouveau-né prématuré (âge gestationnel < 37 semaines)

Dans cette tranche d'âge, seules les molécules antirétrovirales AZT, 3TC et NVP peuvent être administrées car les données portant notamment sur la sécurité d'emploi d'autres ARV sont aujourd'hui insuffisantes pour les recommander :

AZT (sirop : 2mg/kg x 2/jour) + 3TC (sirop : 2mg/kg x 2/jour) + NVP (sirop : 6mg/kg x 2/jour)

3. Enfant de moins de 3 ans

Le traitement fait appel à l'une des combinaisons listées dans les tableaux 16 et 17. Le choix du lopinavir/ritonavir comme 3^{ème} agent est recommandé.

4. Enfant 3-6 ans :

Le traitement fait appel à l'une des combinaisons listées dans les tableaux 16 et 17. L'administration du DTG comme 3^{ème} agent est recommandée.

5. Enfant 6-12 ans :

Il faut se référer aux schémas de l'adulte notamment ceux à base de DTG qui ont montré une efficacité et un bon profil de sécurité dans cette tranche de population. Cependant, l'incertitude sur l'effet du TDF sur la croissance ne permet pas de le recommander en choix préférentiel. Ce dernier pourrait être remplacé par le TAF qui lui est associé à un moindre risque de lésions rénales et d'amincissement osseux que les régimes à base de TDF. Par ailleurs, il faut souligner que le traitement de l'infection à VIH chez l'adolescent est difficile en raison d'un TAR à vie et très souvent d'une mauvaise observance à ces traitements.

CHAPITRE 5

- les PVVIH âgées
- les Co morbidités

Le nombre de PVVIH âgés de plus de 65 ans devrait s'accroître au cours des prochaines années avec notamment comme conséquence une augmentation de la prévalence des comorbidités associées au vieillissement en plus de celles liées au VIH.

Chez les PVVIH âgées, il existe en effet :

- une incidence accrue de :
 - ♦ maladies concomitantes, de complications non liées au sida (coronopathie, hypothyroïdie, maladie pulmonaire obstructive, reflux gastro-œsophagien, diabète, hypercholestérolémie...),
 - ♦ événements indésirables liés au TAR (capacités de métabolisation et d'élimination des médicaments amoindries),
 - ♦ fragilité pouvant imposer le changement d'une ou plusieurs molécules ARV (poly médication)
- une réponse immunologique atténuée sous TAR.
- un risque d'erreurs de prises et de diminution de l'observance

De ce fait, une attention doit être portée dans cette tranche de population notamment sur l'appareil osseux, rénal, cardiovasculaire, hépatique, métabolique et neuropsychiatrique.

Les TAR sont efficaces dans la majorité des cas et la gestion des comorbidités peut être au premier plan. Un ajustement des schémas thérapeutiques est souvent inévitable.

Les facteurs de risque de comorbidité peuvent être liés :

- au VIH,
 - ♦ ratio CD4/CD8 bas
- à un diagnostic tardif
 - ♦ persistance d'une inflammation malgré un traitement efficace
- à la toxicité propre des TAR
 - ♦ toxicité cardiovasculaire : ABC, DRV, LPV/r
 - ♦ toxicité osseuse : TDF, LPV/r
 - ♦ toxicité neuropsychiatrique : DTG, EFV, RPV
 - ♦ toxicité rénale : TDF, LPV/r, ATV/r

Les facteurs de risque de comorbidité peuvent être également non liés au VIH comme

- les risques traditionnels : tabac, dyslipidémie, HTA, obésité et diabète
- la maladie rénale
- la consommation de psychotropes
- les mauvaises conditions socio-économiques

1. Atteinte rénale

Le TAR peut être compliqué par l'apparition d'une insuffisance rénale ou d'une maladie rénale chronique et la toxicité des ARV est dans bien des cas

être la cause.. Ainsi, la posologie et le choix des médicaments ARV doivent être soigneusement soupesées.

Le développement d'une tubulopathie proximale lors de l'administration de TDF, TAF ou ATV doit faire envisager leur arrêt et le passage à un régime contenant lamivudine et abacavir formulés seuls (voir Tableau 12) pour prévenir la progression vers une maladie rénale chronique [61]. Il convient toutefois, avant d'envisager de changer le TDF pour l'ABC, d'écarter d'autres causes courantes d'atteinte rénale.

La plupart des INI bloquent la sécrétion tubulaire de créatinine avec pour conséquence une augmentation estimée de 10% de la filtration glomérulaire mais sans qu'il y ait une quelconque modification du taux de filtration glomérulaire. Si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 50ml / min, la plupart des formes combinées d'ARV sont contre indiquées dès que le taux de filtration glomérulaire devient inférieur à 30ml / min. Parmi les ARV retenus, seuls ABC au sein des INTI, EFV, DOR au sein des INNTI et les INI (RAL, DTG) ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

En pratique :

- les options thérapeutiques à privilégier si TDF, TAF et ATV (clairance à la créatinine < 50 ml/mn) ne peuvent être prescrits sont listées dans le tableau 12 ;
- les options thérapeutiques à privilégier si ABC (hypersensibilité), TDF et TAF ne peuvent être prescrits sont les associations avec ajustement posologique
 - ◆ si prescription du 3TC : DTG/3TC (à la condition que la CVP soit <à 500,000 copies/ml et en l'absence de coïnfection HBV)
 - DRV/r + 3TC
 - ◆ si non prescription du 3TC
 - DRV/r + RAL (à la condition que les CD4 soient > à 200 cellules/mm³ et la CVP <à 100 000 copies/ml).
- la nécessité d'une surveillance de la fonction rénale est indispensable au cours du suivi afin d'en réduire le risque :
 - ◆ à l'initiation d'un TAR contenant TDF, TAF ou ATV :
 - calcul de la clairance de la créatinine et mesure du taux de phosphore sérique
 - ◆ chez les PVVIH sous TAR contenant TDF, TAF ou ATV :
 - évaluation de la fonction rénale (calcul de la clairance de la créatinine et mesure du taux de phosphore sérique, bandelette urinaire et calcul du rapport UP/C si protéinurie) tous les mois la première année puis tous les 3 à 6 mois par la suite
 - évaluation plus fréquente (mensuelle) de la fonction rénale si les facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique sont présents [diabète, HTA, maladie cardiaque, hépatites virales, exposition à

des médicaments (AINS) et/ou drogues néphrotoxiques, antécédents familiaux d'insuffisance rénale chronique...]

- ♦ PVVIH sous TAR sans TDF, TAF ni ATV :
 - évaluation tous les 3 à 6 mois de la fonction rénale s'il existe des facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique.
- Avis de néphrologie en cas de nécessité
- Mesures préventives à prendre :
 - ♦ Eviter
 - les associations d'ARV néphrotoxiques : TDF, TAF, ATV
 - les comédications néphrotoxiques : AINS +++, aminosides, amphotéricine B, ganciclovir, foscarnet, pentamidine, vancomycine...
 - ♦ Moyens médicamenteux
 - si nécessaires (traitement du diabète, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie),
 - ♦ prescription d'une statine si nécessaire.

2. Atteinte hépatique

Chez les patients cirrhotiques quelle que soit l'étiologie en cause, les IP et certains inhibiteurs de la transcriptase inverse doivent être utilisés avec prudence et un ajustement posologique est nécessaire en cas d'atteinte hépatique légère à modérée (BIII). En revanche, TDF, 3TC, RPV, RAL et DTG ne nécessitent pas d'ajustement posologique même en cas d'atteinte hépatique sévère.

En pratique :

- Options thérapeutiques à privilégier :
 - ♦ choix préférentiel : RAL+TDF/3TC
 - ♦ choix alternatif : RPV+TDF/3TC
- Adaptation posologique si prescription IP et INNTI
- Suivi des PVVIH avec cirrhose ou coïnfection HBV tous les 3 à 6 mois durant la 1^e année puis par la suite une fois par an
 - ♦ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine
 - ♦ échographie hépatique
 - ♦ doppler hépatique
 - ♦ fibroscan [annexe 5] +dosage alpha-foetoprotéine (AFP)
 - ♦ marqueurs hépatite B
- Suivi des PVVIH avec cirrhose : suivi trimestriel en hépatologie
 - ♦ ASAT, ALAT, PAL, bilirubine
- Mesures préventives
 - ♦ apports caloriques et protéiques
 - ♦ éviter médicaments hépatotoxiques (paracétamol...).

3. Maladie cardiovasculaire

Parmi les patients à risque modéré à élevé d'événement cardiovasculaire ou ayant présenté un événement cardiovasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire une association contenant de l'ABC ou une IP (sauf atazanavir) (A-II). Les associations contenant EFV ou RPV sont à éviter chez les patients à risque de torsades de pointes.

En pratique :

- Options thérapeutiques à privilégier :
 - ◆ choix préférentiel :
 - en initiation DTG + TDF/3TC
 - en maintenance DTG + 3TC (si CVP inférieure à 500 000 copies/ml et en l'absence de coïnfection HBV)
 - ◆ choix alternatif : ATV ou ATV/r + TDF/3TC
- Bilan lipidique recommandé :
 - ◆ avant la mise en route du TAR
 - ◆ à M3 de TAR
 - ◆ puis annuellement si le bilan est normal et tous les 3 mois s'il est perturbé
- Mesures préventives
 - ◆ lutter contre la surcharge pondérale (rappel des règles hygiéno-diététiques, consultation de nutrition)
 - ◆ lutter contre le tabagisme (consultation de tabacologie)
 - ◆ lutter contre la sédentarité (activité sportive régulière)
 - ◆ moyens médicamenteux
 - si nécessaire : traitement du diabète, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie
 - prescription d'une statine en cas de maladie cardio-vasculaire, de diabète type 2, de perturbation du bilan lipidique même en l'absence de comorbidité.

4. Atteinte osseuse

La perte osseuse est généralement observée avec tous les schémas de TAR particulièrement ceux contenant du TDF et des IP. Cette perte osseuse est cependant moindre avec les régimes ARV basés sur les INI. En présence d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose avérées, l'arrêt du TDF est recommandé (A-I) [62]. ABC, responsable d'une ostéopénie mineure, peut être prescrit si le patient est HLA-B * 5701 négatif et la CVP inférieure à 100 000 copies/ml.

En pratique :

- Options thérapeutiques :
 - ◆ choix préférentiel :
 - en initiation DTG+ABC/3TC

- en maintenance DTG+3TC (si CVP inférieure à 500 000 copies/ml et en l'absence de coïnfection HBV)
- ♦ choix alternatif : RAL+ABC/3TC
- Suivi du risque d'ostéoporose et de fracture : réaliser une DMO (si âge > 50 ans, ménopause, corticothérapie, fracture de fragilité...) :
 - tous les 5 ans si risque faible,
 - entre 1 à 3 ans si risque 10-20%.
- Mesures préventives en direction des PVVIH de 50 ans et plus
 - ♦ apport quotidien de 1 200mg de calcium (aliments et /ou supplémentation médicamenteuse) et de 2000 UI de vitamine D selon les besoins
 - ♦ activité physique régulière

5. Cancers et maladies auto-immunes

La mise sous chimiothérapie en cas de néoplasie ou l'instauration d'un traitement immunosuppresseur pour maladie auto-immune peut nécessiter une adaptation du schéma thérapeutique.

Le TAR doit être entrepris sans délai en tenant compte des interactions des antirétroviraux avec la chimiothérapie et les INI sont ici indiqués de principe.

Les ARV métabolisés indépendamment du CYP450 [TAR basé sur un INI (RAL ou DTG)] sont, dans ces cas, recommandés pour minimiser les interactions médicamenteuses (A-II). La survenue d'une mucite sévère et prolongée sous chimiothérapie peut envisager l'utilisation de formulations liquides de TAR pour faciliter la déglutition.

En pratique :

- Options thérapeutiques :
 - ♦ choix préférentiels
 - DTG + TDF/3TC ou DTG (comprimé dispersible) + 3TC (suspension buvable)
 - DTG+ABC/3TC si chimiothérapie néphrotoxique
 - ♦ choix alternatifs
 - RAL+ TDF/3TC
 - RAL+ ABC/3TC
- Dépistages conseillés
 - ♦ cancer sein
 - dépistage habituel : mammographie tous les 2 ans
 - ♦ cancer du col chez les PVVIH femmes âgées entre 21 et 65 ans
 - frottis cervico-vaginal (FCV) à l'initiation du TAR puis tous les ans si absence anomalie cytologique
 - colposcopie si anomalie cytologique
 - ♦ dépistage du cancer du colon

- recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans
- ♦ cancer du poumon :
CT scan si consommation de tabac plus de 30 paquets/année.
- ♦ cancer de la prostate
 - dosage des PSA tous les 2 ans chez les hommes de plus de 50 ans.

6. Diabète

Le dépistage du diabète doit être annuel par mesure de la glycémie à jeun et/ou la mesure de HbA1c

Le diagnostic de diabète repose sur la :

- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l, contrôlée à deux reprises en l'absence de symptômes
- glycémie aléatoire ≥ 2 g/l
- mesure de HbA1c $\geq 6,5$ % (vérifiée à deux reprises)

Le diagnostic de pré diabète repose sur :

- une glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l et 1,25 g/l
- une anomalie de glycémie à jeun
- le dosage de HbA1c compris entre 6,0 et 6,4 %

7. Prise de poids

La prise de poids est plus marquée sous INI que sous IP/r ou sous INNTI [60, 61,62]. Cette prise de poids est particulièrement importante chez les femmes recevant du dolutégravir même au-delà de la semaine 96 [63].

Ce n'est pas le cas avec la doravirine qui trouve ici une de ses indications (DOR/ABC/3TC).



CHAPITRE 6

STRATEGIE DE SIMPLIFICATION ET D'ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE

1. La stratégie de la simplification thérapeutique

Dans la simplification, l'association de 3 molécules ARV (trithérapie) est maintenue avec une réduction du nombre de comprimés ou de prises par des associations fixes sans que l'efficacité virologique ne soit affectée comme dans l'essai EASIER [62, 63,64]. Depuis il y a eu un grand nombre d'études de switch tout en restant dans le concept trithérapie chez les patients avec charge virale indétectable avec :

- réduction des doses de l'EFV comme dans l'essai ENCORE 1 [65] qui a montré une non-infériorité de la dose 400 mg par rapport à la dose standard de 600 mg à la semaine 48 en 1ère ligne chez les PVVIH adultes. La diminution de la dose à 400 mg permet de mettre sa tolérance au niveau de celle du DTG [66], contrairement à la dose de 600 mg dans les études antérieures [67].
- retrait (déboost) du ritonavir (RTV) dans l'ATV : les résultats des méta analyses montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sur l'efficacité virologique entre l'ATV/r et l'ATV [68].
- réduction du nombre de prises et de comprimés d'une trithérapie efficace vers l'association fixe à un comprimé (trithérapie) en une seule prise / jour (STR) :
 - ♦ ABC/3TC/DTG
 - ♦ TDF/FTC/EFV
- réduction du nombre de comprimés dans le but d'améliorer les paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides) :
 - ♦ le switch d'un IP/r pour un INNTI (RPV), comme montré dans l'essai SPIRIT maintient l'indétectabilité virologique avec un faible risque d'échec virologique [69] ;
 - ♦ le switch d'un IP/r (LPV/r, ATV/r, FPV/r) pour un INI (RAL) entraîne, comme montré dans l'étude SPIRAL, une efficacité non inférieure [70].

Les avantages individuels de la simplification sont assez évidents : amélioration de la tolérance et de l'observance, diminution des interactions médicamenteuses et de la toxicité à court et moyen terme [71,72].

En pratique, une fois le succès virologique obtenu (CPV < 50 copies/ml depuis au moins 1 an) une modification personnalisée du traitement peut permettre de :

- gagner en tolérance : DOR mieux tolérée qu'EFV, ATV/r mieux toléré que LPV/r...,
et/ou
- simplicité d'administration : utiliser les formes combinées en prise unique quotidienne (TDF/FTC/EFV ; TDF/3TC/DOR ; ABC/3TC/DTG),
et/ou
- prévenir la toxicité de certains médicaments : TDF... .

2. La stratégie de l'allègement thérapeutique [annexe 6]

Même si la trithérapie soit encore la règle, des stratégies d'allègement thérapeutique font l'objet aujourd'hui d'un intérêt certain avec la mise sur le marché de molécules antirétrovirales toujours plus puissantes, disposant d'une barrière à la résistance élevée et jouissant d'une moindre toxicité. Un grand nombre d'essais ont été menés avec l'objectif de réduire la pression ARV mais aussi d'atteindre et/ou de maintenir l'efficacité virologique sous le seuil d'indétectabilité à moins de 50 copies/ml. Plusieurs bithérapies ont été testées avec une efficacité comparable à la trithérapie classique. L'allègement thérapeutique en remplaçant une trithérapie antirétrovirale par une bithérapie est validé dans beaucoup de pays chez les patients vivant avec le VIH-1 et en initiation ou en maintenance chez les PVVIH virologiquement contrôlés de manière prolongée. Ainsi,

- les essais GEMINI 1 et 2 [13, 46,47] en traitement de maintenance (« switch ») ont validé l'efficacité de la combinaison DTG/3TC (A-I) respectivement aux semaines 96 et 48.
- les essais SWORD-1 and SWORD- 2 ont démontré en traitement de maintenance la non infériorité du bras dolutégravir/rilpivirine et que c'est une stratégie d'allègement efficace [12].
- L'association DTG/3TC donnée en un seul comprimé /jour est une stratégie en même temps de simplification (STR) et d'allègement [6, 40,41, 42].

Les avantages individuels de l'allègement thérapeutique indiscutables avec des bénéfices potentiels pour le patient en termes de tolérance, de facilité de prises, ainsi que les avantages collectifs en termes de diminution des coûts sont autant d'atouts à prendre en compte dans la perspective d'une prescription prochaine des bithérapies dans notre pratique quotidienne. Par ailleurs, l'étude des facteurs prédictifs d'échec de ces stratégies d'allègement, n'a pas été, au demeurant, réalisé dans tous les essais cités. C'est pourquoi une réflexion préalable portant sur les catégories de patients devant bénéficier de ces bithérapies, les protocoles à recommander et les pré requis à réunir pour leur prescription doit être engagée avant de figurer dans la prochaine réactualisation de ce guide.

CHAPITRE 7

SUIVI DE L'INFECTION A VIH

1. Chez l'adulte (Tableau 19)

La mise en route du traitement antirétroviral doit nécessairement et impérativement faire l'objet d'un suivi, après confirmation du diagnostic de séropositivité :

Le bilan initial pré thérapeutique et de suivi sous TAR est résumé dans le tableau 20.

1.1. Bilan initial

Un bilan initial pré-thérapeutique qui comprend les examens suivants :

- un bilan biologique :
 - ♦ hémogramme avec équilibre leucocytaire- plaquettes
 - ♦ bilan hépatique : ASAT- ALAT
 - ♦ glycémie et hémoglobine glycosylée
 - ♦ bilan rénal : urée sanguine, créatinémie, chimie des urines, clairance de la créatinine
 - ♦ bilan lipidique : CT, HDL/LDL, TG
- les sérologies : VHB, VHC, Syphilis, Toxoplasmose
- la numération et le pourcentage des lymphocytes CD4 pour apprécier le retentissement de l'infection VIH sur le système immunitaire
- la quantification de la charge virale plasmatique qui est un élément pronostique essentiel
- une radiographie du thorax systématique à la recherche d'une maladie opportuniste
- une échographie abdomino-pelvienne à la recherche d'adénomégalies
- un bilan cardiovasculaire (ECG)
- un examen du fond d'œil si $CD4 < 50/mm^3$
- un examen gynécologique avec frottis cervico-vaginal

1.2. Suivi ultérieur sous TAR

A J15, J30 puis tous les trois mois la première année puis ensuite tous les 6 mois :

- l'examen clinique est essentiel afin de faire le point sur :
 - ♦ l'efficacité du TAR en procédant à l'évaluation des signes cliniques initiaux et en recherchant régulièrement et systématiquement une IO notamment une tuberculose,
 - ♦ la tolérance du traitement à la recherche d'effets secondaires indésirables en rapport avec les molécules prescrites [annexe 3],
 - ♦ l'observance au traitement.
- la surveillance biologique du TAR vient en appui de l'examen clinique pour apprécier
 - ♦ l'action du traitement par
 - la quantification et le pourcentage des lymphocytes CD4 afin d'évaluer la restauration immunitaire et de décider, le cas échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire

échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire ou secondaire contre les IO,

- la mesure de la charge virale afin d'en évaluer l'efficacité,
- ♦ la bonne tolérance du traitement par la réalisation d'examens de contrôle à la recherche de signes éventuels de toxicité en tenant compte des molécules ARV prescrites :

- NFS, glycémie, transaminase hépatiques (ALAT/ASAT),
- bilans rénal et lipidique (triglycérides, cholestérol (HDL et LDL)

- L'observance et la tolérance des ARV afin de prévenir l'apparition de résistances.

Tableau 19 : Bilan initial et de suivi d'un TAR chez l'adulte.

	Bilan initial	Bilan de suivi						
		J15	M1	M3	M6	M9	M12	année 2
Examen clinique* [BCG, IMC, PA*] + situation familiale et psychosociale/ tabac, alcool, drogues, FDR de transmission, ATCD, traitements actuels	+	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	+ ^a	
Observance	+	+	+	+	+	+	+	+
NFS/ plaquettes	+	+	+	+	+	+	+	
ASAT – ALAT	+		+	+	+	+	+	+ ^d
Glycémie à jeun	+		+	+	+	+	+	+ ^d
Hb glycosylée (Hb1C)	+						+	
Créatinémie	+		+	+	+	+	+	+ ^d
Bandelette urinaire	+		+	+	+	+	+	+
Clearance créatinine	+		+	+	+	+	+	+ ^d
CT, HDL, LDL, TG	+			+			+	
Vitamine D	+							
Sérologie VHB (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc)	+						+ [*]	
Sérologie VHD si séropositivité VHB	+							
Sérologie VHC (anti-HCV)	+						+ [*]	
Sérologie syphilis	+						+ [*]	+ [*]
Sérologie toxoplasmose (IgG)	+						+ [*]	
Antigénémie cryptococcique si CD4<100/mm ³	+							
Numération des CD4	+				+		+	+ ^{*****}
Charge virale	+		+	+	+	+	+	+ ^d
Test de résistance (si échec virologique* et femme enceinte découvrant sa séropositivité)	+							
Radiographie thorax	+						+	+ ^b

Echographie abdomino-pelvienne	+						+	+ ^b
ECG	+						+	+ ^b
Fond d'œil (CD4<50/mm ³)	+						+	+ ^b
Frottis cervico-utérin	+						+	+ ^b
HLA B5701	+						+	
Test de grossesse	+							+ ^b
Mammographie, Comorbidités	+							+
Test IGRA (si disponible)	+							

a : en cas de sérologie négative lors du bilan initial ; **b** : à répéter tous les ans ou les 2 ans selon le contexte ;

c : systématiquement tous les ans ; **d** : tous les 6 mois si indétectable ; **e** : une fois/an si CVP indétectable et CD4 >350/mm³

* PA : périmètre abdominal

2. Chez le nouveau né de mère séropositive pour le VIH

2.1. Bilan initial. Il faut (Tableau 20)

- apporter la confirmation diagnostique par PCR-ARN ou ADN à J0, M1 et M3
- détecter une infection opportuniste éventuelle [annexe7].

Les autres grandes lignes de suivi sont similaires à celles de l'adulte. Les différences portent sur :

- le risque aggravé des infections ;
- l'importance d'une échocardiographie avant l'initiation d'un TAR ;
- la mise sous CTX prophylactique de tout nouveau né exposé au VIH, en complément du TAR, à partir de l'âge de 4 à 6 semaines ;
- une évaluation nutritionnelle ;
- l'examen psychomoteur ;
- un accompagnement psychosocial des parents.

Tableau 20 : Bilan initial et de suivi d'un nouveau-né de mère séropositive pour le VIH.

Examens	J1-J3	M1	M3	M6	M12	M18-M24
ARN-VIH et/ou ADN-VIH	×	×	×	×	-	-
Sérologie VIH	-	-	-	-	-	×
NFS/Plaquettes	×	×	×	×	×	×
Urée sanguine/Créatinémie	×	×	×	-	-	×
Chimie urinaire	×	-	-	×	-	×
ASAT/ALAT	×	×	×	×	×	×
Ionogramme sanguin	×	×	×	-	-	×
Calcémie/ Phosphorémie	×	×	×	-	-	×
CPK/LDH	-	×	×	×	-	×
Lactates	-	×	×	×	-	×

- Autres évaluations :

Il est nécessaire d'évaluer dès que possible après la naissance une éventuelle transmission de la mère au nouveau né d'autres agents infectieux (Tableau 21).

Tableau 21 : Circonstances du diagnostic de quelques infections transmissibles mère-nouveau né.

Infection	Mère	Diagnostic chez le nouveau né
Hépatite B	Sérologie AgHbS +	- PCR - Sérologie M15-M18
Hépatite C	Sérologie HCV +	- PCR - Sérologie M15-M18
Toxoplasmose	- Séroconversion pendant la grossesse - Sérologie positive avec $CD4 \leq 200$	- PCR - Suivi sérologique - FO
CMV	- Séroconversion pendant la grossesse - Sérologie positive avec $CD4 \leq 200$	- PCR - Sérologie M15-M18

2.2. Bilan de suivi (Tableaux 20 et 21)

Le suivi d'un nouveau-né de mère séropositive pour le VIH doit faire l'objet d'une surveillance d'une année environ à la recherche d'une contamination éventuelle.

2.2.1. L'évaluation clinique est organisée en collaboration étroite entre l'équipe du CDR et un service de pédiatrie ou la PMI le plus proche. Comme chez l'adulte (J15, M1, M3, M6...), il convient :

- de s'assurer du bon développement staturo-pondéral et psychomoteur
- de rechercher une encéphalopathie débutante
- d'apprécier l'état nutritionnel
- de mettre à jour le calendrier vaccinal (voir chapitre vaccinations)

Le suivi biologique est identique à celui de l'adulte

Le diagnostic et le bilan de l'infection VIH éventuelle reposent sur :

- la sérologie VIH à M18
- un bilan biologique tous les 3 mois à la recherche de signes de toxicité en tenant compte des ARV utilisés [annexe 3].
- un hémogramme avec équilibre leucocytaire – plaquettes (risque d'anémie x 8 avec l'AZT)
- un bilan hépatique : ASAT- ALAT
- une glycémie
- un bilan rénal :urée sanguine, créatinémie, chimie des urines
- CPK, LDH
- les sérologies :

- ♦ CMV, Toxoplasmose tous les 6 mois si négatives
- ♦ PCR-CMV une fois/trimestre si sérologie CMV positive
- la quantification et pourcentage des lymphocytes TCD4 tous les 3-6 mois afin d'évaluer la restauration immunitaire et de décider, le cas échéant, la mise en route ou l'arrêt d'une prophylaxie primaire contre les infections opportunistes
- la mesure de la charge virale tous les trois mois afin d'évaluer l'efficacité des ARV
- une radiographie du thorax une fois/an
- une échocardiographie à la recherche d'un dysfonctionnement cardiaque une fois/an

Concernant les vaccinations (cf chapitre vaccinations)

- BCG et VPO contre indiqués.
- vaccin hépatite B à la naissance si mère VHB positive.

CHAPITRE 8

TRAITEMENT DES INFECTIONS OPPORTUNISTES

Les infections opportunistes

- signent le stade sida [annexe 1] ;
- sont souvent le fait d'une réactivation endogène : il s'agit d'une infection ancienne (toxoplasmose, infection varicelle-zona...), latente ou répliquant à bas bruit (tuberculose) ;
- traduisent un déficit immunitaire cellulaire quantitatif [$CD4 < 200/mm^3$] ;
- surviennent pour chacune d'entre elles selon le niveau de CD4 et la prévalence de l'infection hors immunodépression [tuberculose, toxoplasmose] (figure 3).

Ne seront abordées dans ce guide que les maladies opportunistes les plus souvent rapportées dans notre pays. La prise en charge thérapeutique des IO comprend :

- un traitement préventif ou prophylaxie primaire,
- un traitement curatif lorsque la maladie est déclarée,
- un traitement prophylactique secondaire pour éviter les rechutes.

1. La pneumopathie à pneumocystis jiroveci ou pneumocystose pulmonaire (PCP)

1.1. Traitement curatif

Cette éventualité doit être soulevée systématiquement devant toute pneumopathie interstitielle ou devant une image pulmonaire non systématisée fébrile ou non, accompagnée d'une toux sèche et d'une dyspnée progressivement croissante chez un patient séropositif pour le VIH avec un taux de CD4 inférieur ou égal à $200/mm^3$. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de *Pneumocystis jiroveci* dans le liquide broncho alvéolaire ou dans l'expectoration induite chaque fois que possible. Il peut arriver que dans certaines situations, le diagnostic de la PCP repose sur le jugement clinique.

1.1.1. Modalités de traitement

1.1.1.1. Traitement curatif de première intention de référence

- Cotrimoxazole (Triméthoprine TMP - Sulfaméthoxazole SMX) :

- ♦ Adulte TMP : 20 mg/kg/jour + SMX : 100 mg/kg/jour ;
- ♦ Enfant TMP : 15 à 20mg/kg/jour + SMX : 75 à 100mg/kg/jour.
- ♦ par voie intraveineuse (IV) de préférence notamment devant une forme sévère soit chez l'adulte 10-12 ampoules de Cotrimoxazole / 24 heures en 4 perfusions d'une heure dans 250 cc de sérum glucosé à 5% toutes les 6 heures (1 ampoule = 400mg SMZ + 80mg TMP)
- ♦ par voie per os (PO) après amélioration clinique ou devant une forme modérée soit chez l'adulte :
 - 6-8 cp de Cotrimoxazole fort en 4 prises (01 comp de Cotrimoxazole fort contenant 800mg SMZ+ 160mg TMP)
 - ou
 - Cotrimoxazole faible 12 cp en 3 à 4 prises/jour (1 comp de Cotrimoxazole faible contenant 400 mg SMZ+ 80 mg TMP)

- **Corticothérapie adjuvante** : la corticothérapie est recommandée devant une PCP hypoxémiant (PaO₂ inférieure à 70mmHg en air ambiant) ou polypnéique (≥ 30 mouvements respiratoires/mn)

- ♦ administration de corticoïdes IV et transfert en milieu de réanimation
- ♦ corticothérapie prednisone : 40mg $\times$ 2/jour de J1 à J5, puis 40mg/jour de J6 à J10 et 20mg/jour de J11 à J14.

1.1.1.2. Traitements curatifs alternatifs

- Formes sévères

- ♦ Pentamidine (poudre pour injection, en flacons de 200mg et 300mg, à dissoudre dans 10ml d'eau en perfusion dans 250ml de glucose à 5%) : 3-4mg/kg $\times$ 1/jour pendant 21 jours
- ♦ Clindamycine : 600mg $\times$ 3/jour PO ou IV + Primaquine : 30mg $\times$ 1/jour PO

- Formes modérées

- ♦ Clindamycine : 600mg $\times$ 3/jour PO + Primaquine : 30mg $\times$ 1/jour PO
- ♦ Atovaquone : 750mg/5ml, suspension buvable : 750mg $\times$ 2/jour au cours d'un repas riches en graisses
- ♦ Dapsone : 100mg $\times$ 1/jour PO + Triméthoprime : 100mg $\times$ 2/jour ou 200mg $\times$ 1/jour PO

1.1.1.3. La durée de traitement est de 21 jours :

1.1.1.4. La surveillance du traitement se base sur une :

- surveillance clinique : allergie, fièvre, rash, syndrome de Stevens Johnson...
- surveillance biologique au moins une fois par semaine : hémogramme + plaquettes (leucopénie, thrombocytopénie), créatininémie ; SGOT/SGPT, phosphatases alcalines.

1.1.1.5. Le TAR est introduit habituellement après 15 jours de traitement antipneumocystis.

1.2. Traitement prophylactique

1.2.1. Traitement prophylactique primaire à entreprendre si le taux de lymphocytes TCD4 est inférieur à 200/mm³

- en l'absence d'allergie

- ♦ Adulte
 - Cotrimoxazole faible : 1 comp/jour
 - ou
 - Cotrimoxazole fort : 1 comp 3 jours/semaine
- ♦ Enfant
 - Cotrimoxazole à raison de SMX (5mg/kg/jour) + TMP (25mg/kg/jour)

- en cas d'allergie au Cotrimoxazole

- ♦ en cas d'allergie immédiate :
 - Cotrimoxazole + corticoïdes de courte durée ;

- prévoir une désensibilisation si échec [annexe 8] ;
- ♦ en cas d'allergie en cours de traitement :
 - arrêt du Cotrimoxazole
 - antihistaminique ou corticoïdes
 - prévoir une désensibilisation dans les 6 semaines qui suivent.

1.2.2. Traitement prophylactique secondaire à entreprendre immédiatement après le traitement d'attaque

- En l'absence d'allergie :

- ♦ Adulte : Cotrimoxazole faible (1 comp/jour) tant que le taux de CD4 reste égal ou inférieur à 200/mm³.
- ♦ Enfant : Cotrimoxazole à raison de SMX (5mg/kg/jour) + TMP (25mg/kg/jour).

- Arrêt de la prophylaxie secondaire envisagée :

- ♦ si taux de CD4 supérieur à 200/mm³ (ou > 15%) vérifié sur deux examens à 6 mois d'intervalle
ou
- ♦ si taux de CD4 supérieur à 100/mm³ et CVP indétectable depuis plus de 6 mois.

2. Les mycobactérioses

2.1. La tuberculose

2.1.1. Traitement curatif

L'infection VIH favorise le développement de la tuberculose maladie. Ainsi, la tuberculose est l'IO la plus fréquente et la principale cause de décès chez les PVVIH. La localisation pulmonaire peut survenir à n'importe quel taux de lymphocytes CD4 et les manifestations cliniques et radiologiques sont influencées par le niveau d'immunodépression. La tuberculose extra pulmonaire est plus fréquemment rencontrée quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³.

Chez l'enfant séropositif pour le VIH, la tuberculose maladie est plus fréquente que la tuberculose infection. Le diagnostic est difficile et doit être systématiquement évoqué devant une infection respiratoire trainante.

La tuberculose aggrave l'infection VIH.

Les directives de l'OMS recommandent que :

- tous les PVVIH (enfants et adultes) fassent l'objet d'un dépistage des symptômes de la tuberculose à chaque consultation de contrôle avant d'envisager la recherche d'une infection tuberculeuse latente
- tous les patients présentant une tuberculose fassent l'objet d'une proposition systématique d'une sérologie à la recherche d'une infection VIH/sida.

Un traitement empirique de la tuberculose doit être instauré chez les personnes infectées par le VIH chez lesquelles une tuberculose est suspectée pendant que le bilan diagnostique est en cours.

2.1.1.1. Modalités thérapeutiques [73]

2.1.1.1.1. Le traitement recommandé (adulte et enfant) est celui du schéma national : isoniazide (H) [A : 4 - 5 mg/kg/jour ; E : 10 mg/kg/jour], rifampicine (R) [A : 8-10 mg/kg/jour ; E : 10-20 mg/kg/jour], pyrazinamide (Z) [A et E : 25 mg/kg/jour] et éthambutol (E) [A et E : 15 mg/kg/jour] PO avec la même durée de 6 mois que chez le patient immuno-compétent. Les formes combinées seront, pour des raisons d'observance, favorisées. L'intérêt de l'allongement du traitement à 9 mois voire 12 mois se justifie dans les atteintes osseuses et méningées.

Le traitement de 1^{ère} ligne comporte une phase initiale de 2 mois de RHZE suivie d'une phase de d'entretien de RH.

La corticothérapie peut être indiquée dans certaines situations : miliaire dyspnéisante, atteintes des séreuses, altération de l'état général...

L'isolement respiratoire est de mise et la déclaration de la maladie obligatoire.

2.1.1.1.2. La surveillance du traitement est mensuelle à la recherche des effets indésirables des médicaments antituberculeux :

- **clinique** : allergie, fièvre, troubles digestifs, troubles visuels (acuité visuelle et discrimination des couleurs difficiles à apprécier chez les jeunes enfants), neuropathie périphérique ;
- **biologique** : hémogramme (cytopénie), bilans hépatique (hépatotoxicité association RH) et rénal (créatinémie, débit de filtration glomérulaire).

2.1.1.3. L'évaluation de la résistance aux antituberculeux est importante. Elle doit être effectuée chaque fois que les cultures mycobactériennes reviennent positives après 4 mois de traitement.

2.1.1.4. Les ARV peuvent être introduits après 2 à 4 semaines de traitement antituberculeux (un taux de CD4 < 50/mm³ fera débiter les ARV à 2 semaines de traitement antituberculeux). Compte tenu des réactions d'intolérance et des réactions paradoxales en rapport avec la restauration immunitaire (exacerbation des signes cliniques et radiologiques) et afin de les minimiser, il y a lieu de considérer les interactions médicamenteuses entre la rifampicine et les ARV en particulier les IP.

2.1.1.5. Conduite à tenir devant un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI) ou immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) Un SRI [annexe 9] peut survenir généralement dans les 3 premiers mois après le début du TAR, le plus souvent chez les patients dont le taux de lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement est inférieur à 50 cellules/mm³. Dans ce cas, il faut :

- poursuivre le TAR et le traitement antituberculeux,
- adjoindre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans les cas modérés ou des corticoïdes dans les cas graves.

Le SRI peut également se produire sous TAR rapidement efficace (combinaisons avec INI).

2.1.2. Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire à envisager qu'après avoir éliminé une tuberculose maladie :

- ♦ si l'IDR à la tuberculine est positive (≥ 10 mm), le diagnostic de tuberculose latente est retenu et un traitement préventif doit être administré.
- ♦ si l'IDR à la tuberculine est < 10 mm, un test IGRA doit être demandé :
 - si le test IGRA est positif, le diagnostic de tuberculose latente est retenu ;
 - si le test IGRA est négatif, le diagnostic d'infection tuberculeuse latente est écarté.
 - Les schémas recommandés sont :
 - l'association Rifampicine/ Isoniazide pendant 3 mois (Tableau 22)
ou
 - compte tenu des interactions de certains ARV (INNTI, IP/r) avec la Rifampicine, Isoniazide seul pendant 6 mois à la posologie de :
 - ♦ 10mg/kg chez l'enfant,
 - ♦ 5mg/kg chez l'adulte » [74].

Tableau 22 : Nombre de comprimés de Rifampicine / Isoniazide en fonction du poids.

ENFANT		ADULTE	
Catégorie de Poids	Nombre de comprimés Rifampicine / Isoniazide	Catégorie de Poids	Nombre de comprimés Rifampicine / Isoniazide
4-7 kg	1	25-29 kg	2
8-11 kg	2	30-37 kg	2
12-15 kg	3	38-54 kg	3
16-24 kg	4	55-70 kg	4
≥ 25 kg	Formulation adulte	71 kg et plus	5

- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations

2.2. Les mycobactérioses atypiques

Les mycobactérioses atypiques posent des problèmes à la fois diagnostiques et thérapeutiques. La présentation pulmonaire est la plus fréquente. Les localisations extra pulmonaires notamment cutanées, ostéoarticulaires voire des formes disséminées sont possibles.

2.2.1. Traitement curatif

Le diagnostic d'une mycobactériose disséminée due au Complexe *Mycobacterium Avium* (MAC) est présomptif devant une fièvre prolongée associée à des sueurs nocturnes, une dénutrition sévère, une asthénie importante, des douleurs abdominales, de la diarrhée, une lymphadénopathie médiastinale

et intra-abdominale et une hépato-splénomégalie chez une PVVIH à un stade avancé de sida (taux de CD4 inférieur à 50/mm³). L'isolement d'une souche nécessite systématiquement la réalisation d'un antibiogramme.

Le traitement curatif fait appel à l'association :

- Clarythromycine :

- ♦ Adulte : 1 à 1,5g en 2 prises/jour PO
- ♦ Enfant : 25 à 30mg/kg/jour en 2 prises/jour PO

+

- Ethambutol : 15 à 20mg/kg/jour en une seule prise le matin à jeun PO

+

- Rifabutine : 300mg/jour soit 2 gélules en une seule prise le matin à jeun PO

La clarythromycine peut être remplacée par l'azithromycine à la dose de 600mg/jour mais la négativation des cultures est plus longue.

Les échecs thérapeutiques sont possibles nécessitant le rajout d'autres antibiotiques (amikacine, fluoroquinolone) et/ou faire appel à la chirurgie (complications du poumon détruit).

La durée du traitement demeure mal codifiée : elle est au moins de 12 mois ou jusqu'à remontée des lymphocytes TCD4 au-delà de 100/mm³ pendant une période de 6 mois.

La surveillance du traitement repose sur une :

- **surveillance clinique** : allergie, troubles digestifs, dysgueusie, troubles visuels
- **surveillance biologique** : bilans hépatique et rénal.

2.2.2. Traitement prophylactique

2.2.2.1. Traitement prophylactique primaire (envisagée lorsque taux de CD4 < 50/mm³)

- Azythromycine PO

- ♦ Adulte : 1200mg/semaine ou 600mg 2 fois /semaine.
- ♦ Enfant : 7,5 mg/kg/jour.

ou

- Clarythromycine PO

- ♦ Adulte : 500mg x 2/jour.
- ♦ Enfant : 7 à 12mg/kg/jour.

Cette prophylaxie peut être reprise chaque fois que le taux de CD4 chute à moins de 50/mm³.

2.2.2.2. Traitement prophylactique secondaire

Il concerne les PVVIH ayant

- bien évolué sous traitement tant que persiste l'immunodépression (taux de CD4 < compris entre 100-200 cellules/mm³)
- des antécédents de MAC disséminée et dont le taux de CD4 chute à moins de 100 cellules/mm³

Le schéma thérapeutique est le même que celui utilisé pour la prophylaxie primaire.

La prophylaxie primaire et secondaire peuvent être interrompues lorsque le taux de lymphocytes TCD4 remonte au-delà de 100/mm³ pendant 3 mois vérifié sur deux prélèvements à 3 mois d'intervalle.

2.2.3. Le TAR peut être introduit après 15 jours de traitement de la mycobactériose .

3. La toxoplasmose cérébrale

3.1. Traitement curatif

Les signes cliniques de la toxoplasmose cérébrale, due à un protozoaire *Toxoplasma gondii*, sont non spécifiques et imitent plusieurs autres maladies infectieuses comme le lymphome, l'infection mycobactérienne, la cryptococcose et la leucoencéphalopathie multifocale progressive. C'est pourquoi, le diagnostic doit être évoqué systématiquement, jusqu'à preuve du contraire, devant tout patient séropositif pour le VIH et le toxoplasme avec un taux de CD4 inférieur ou égal à 200/mm³ présentant des troubles neuropsychiques et/ou une fièvre inexplicée et/ou des abcès cérébraux à la TDM et qui ne reçoivent pas de prophylaxie par Cotrimoxazole. Un traitement présomptif doit être alors débuté immédiatement. Le diagnostic sera affirmé par la diminution de taille des lésions à l'imagerie entre J10 et J15.

3.1.1. Modalités de traitement

3.1.1.1. Le traitement d'attaque de première intention fait appel:

- Adulte

- ♦ Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprim) à raison de 10-12 ampoules /24 heures selon le poids en 4 perfusions d'une heure dans 250 cc de sérum glucosé 5 % toutes les 6 heures (1 ampoule = 400 mg SMZ + 80 mg TMP).

- ♦ Un relais par voie orale est souhaitable dès que l'état clinique le permet par

- Cotrimoxazole faible (400/80mg) : 3 comp x 4/jour

ou

- Cotrimoxazole fort (960mg) : 2 comp x 2 à 3 fois (selon le poids) par jour.

- Enfant

- ♦ Cotrimoxazole (SMX 75 à 100mg/kg/jour + TMP 15 à 20mg/kg/jour) en perfusion lente de 1 heure toutes les 6 heures.

- Dans les toxoplasmoses sévères avec œdème cérébral important

- ♦ une corticothérapie à la dose de 1mg/kg peut se discuter ; la durée sera fonction de l'évolution.

3.1.1.2. Traitements curatifs alternatifs

- Alternative 1

- ♦ Pyriméthamine PO : 100mg PO x 1 à J1 puis les jours suivants 50mg (si poids ≤ à 60kg) à 75mg (si poids > à 60kg) par jour

+

- ♦ Sulfadiazine PO : 100mg/kg/jour toutes les 6 heures sans dépasser 6g/jour

+

- ♦ Acide folinique PO : 10-25mg (voire jusqu'à 50mg) par jour.

- **Alternative 2 en cas d'intolérance aux sulfamides**

- ♦ Clindamycine : 600mg toutes les 6 heures en IV ou en PO (si l'état clinique le permet)

+

- ♦ Pyriméthamine : 100 mg PO x 1 à J1, puis les jours suivants 50mg (si poids ≤ à 60kg) à 75mg (si poids > à 60kg) PO par jour

+

- ♦ Acide folinique : 25mg (voire jusqu'à 50mg) PO par jour.

3.1.1.3. Traitements associés

- **Corticoïdes si hypertension intracrânienne (HIC)**

- **Antiépileptiques si convulsions.**

3.1.1.4. La durée du traitement d'attaque est de 6 semaines.

L'efficacité du traitement valant confirmation du diagnostic se juge après 15 jours de traitement par l'amélioration clinique et radiologique cérébrale (TDM ou IRM).

3.1.1.5. La surveillance du traitement porte sur

- la surveillance clinique : allergie (hypersensibilité) ; troubles digestifs.
- la surveillance biologique au moins une fois par semaine: hémogramme, plaquettes ; bilans hépatique et rénal.

3.1.1.6. Les ARV sont débutés après 4 semaines de traitement anti-toxoplasmique.

3.2. Traitement prophylactique

3.2.1. Le traitement prophylactique primaire fait appel

- **en première intention**

- ♦ chez l'adulte avec une sérologie anti-toxoplasma positive et un taux de lymphocytes TCD4 compris entre 100 et 200 cellules / mm³: Cotrimoxazole faible (SMX 400mg et TMP 80mg) un comprimé/jour.

- ♦ chez l'enfant avec une sérologie anti-Toxoplasma positive et un pourcentage de lymphocytes TCD4 inférieur à 15% : Cotrimoxazole (SMX 15mg/kg/jour et TMP 75mg/kg/jour).

- **en alternative**

- ♦ Dapsone (50mg/jour)

+

- ♦ Pyriméthamine (50mg/semaine)

+

- ♦ Acide folinique (25 mg/semaine)

3.2.2. Le traitement prophylactique secondaire est prescrit dans tous les cas après le traitement d'attaque :

- Adulte : Cotrimoxazole faible 1 comprimé x 1/jour.
- Enfant : Cotrimoxazole (SMX 15mg/kg/jour et TMP 75mg/kg/jour).

3.2.2.1. La prophylaxie, aussi bien pour l'adulte et l'enfant, peut être arrêtée :

- concernant la prophylaxie primaire si le taux de lymphocytes TCD4 est $> \text{à } 200/\text{mm}^3$ à 2 reprises à 03 mois d'intervalle
- concernant la prophylaxie secondaire si le taux de lymphocytes TCD4 est $> \text{à } 200/\text{mm}^3$ ($> 15\%$) depuis plus de 6 mois.

3.2.2.2. Chez l'enfant, Cotrimoxazole (SMX 15mg/kg/jour et TMP 75mg/kg/jour).

La prophylaxie peut être arrêtée :

- pour la prophylaxie primaire si le taux de lymphocytes TCD4 est $> \text{à } 200/\text{mm}^3$ ($> 15\%$) vérifié sur deux examens à 03 mois d'intervalle,
- pour la prophylaxie secondaire si le taux de lymphocytes TCD4 est $> \text{à } 200/\text{mm}^3$ ($> 15\%$) depuis plus de 6 mois.

4. Les candidoses

Les candidoses sont les infections les plus répandues chez les PVVIH. Elles sont volontiers récidivantes et de plus en plus sévère avec l'aggravation de l'immunodéficience.

4.1. Candidose buccale

Elle survient à tous les stades de l'infection à VIH. Le diagnostic est clinique et facile à porter devant des plaques blanchâtres sur une base érythémateuse au niveau de la muqueuse oro-pharyngée (forme pseudomembraneuse) et/ou une langue luisante, rouge, décapillée (forme atrophique). L'agent le plus souvent en cause est *Candida albicans*.

4.1.1. Traitement curatif

4.1.1.1. Modalités thérapeutiques

- soit un traitement local

- ♦ bains de bouche 2 à 3 fois/jour avec une solution orale de
 - Amphotéricine B - 1ml x 4/jour - pendant 10 jours.
 - ou
 - Nystatine suspension : 400 000 à 600 000 unités 4 à 5 fois par jour (4 à 6 ml 4 à 5 fois par jour) pendant 7 à 14 jours.
- ♦ gel buccal de Fluconazole pendant 2 semaines.

- soit un traitement par voie générale en cas d'échec :

- ♦ **Adulte** : Fluconazole 100 mg x 1 /jour pendant 7-14 jours
- ♦ **Enfant** : Fluconazole (10 mg/ml, poudre pour suspension buvable) : 6 mg/kg/jour à J1 puis 3mg/kg/jour pendant 2 semaines.

4.1.1.2. La surveillance du traitement fait appel à une

- surveillance clinique
- surveillance biologique : bilan hépatique

4.1.2. Traitements prophylactiques

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations

4.2. Candidose œsophagienne ou mycose bucco-oesophagienne (MBO)

Elle se rencontre chez les PVVIH ayant un taux de CD4 habituellement inférieur à 200 /mm³. Le diagnostic doit être évoqué systématiquement devant une candidose oro-pharyngée avec dysphagie et/ou douleurs rétrosternales surtout en présence d'une candidose buccale. La MBO entraîne une anorexie qui peut être à l'origine d'une dénutrition sévère. La confirmation par l'examen endoscopique n'est justifiée qu'en l'absence d'amélioration sous 48h de traitement présomptif. Cet examen montre, s'il est pratiqué, un enduit blanchâtre en plaque ou diffus avec parfois des ulcérations.

4.2.1. Traitement curatif

4.2.1.1. Modalités thérapeutiques

Le traitement fait appel en première intention au Fluconazole à raison de :

- **Adulte** : 100 à 200mg/jour en IV ou PO pendant 14 à 21 jours,
- **Enfant** : 6 à 8mg/kg/jour en IV ou PO pendant 14 à 21 jours.

Les alternatives thérapeutiques sont indiquées en cas de souches de sensibilité diminuée au Fluconazole ou devant des mycoses graves :

- Voriconazole

♦ Adulte

- IV 200mg : 6mg/kg toutes les 12 heures (dose de charge) à J1 puis 4mg/kg/ x 2/jour (dose d'entretien)
- PO comprimé à 50mg et 200mg : si poids > 40kg, 400mg x 2/jour à J1 (dose de charge) puis les jours suivants 200mg x 2/jour (dose d'entretien)

♦ Enfant

- IV : 9mg/kg x 2 à J1 (dose de charge) puis les jours suivants 8mg/kg x 2/jour (dose d'entretien).
- PO (uniquement en dose d'entretien) 9mg/kg x 2/jour (dose maximale 350mg x 2/jour).

- Amphotéricine B en perfusion à raison de 0,5 à 0,7mg/kg/jour à faire passer en 3-4 heures dans du sérum glucosé à 5% (adulte et enfant).

La durée de traitement est de 14-21 jours.

4.2.1.2. La surveillance du traitement fait appel à une surveillance clinique et biologique :

- bilans hépatique et rénal,
- ionogramme sanguin (si amphotéricine B).

4.2.2. Traitements prophylactiques

4.2.2.1. Traitement prophylactique primaire :

- prévention de la candidose buccale par des bains de bouche 1 à 2 fois par jour tant que persiste le déficit immunitaire.

4.2.2.2. Traitement prophylactique secondaire :

- non recommandé mais pourrait être discuté en cas de candidose œsophagienne multirécidivante. La prophylaxie fera appel au Fluconazole (100 à 200mg/jour).

4.3. Candidose vaginale

Le diagnostic est clinique et doit être évoqué devant un prurit vaginal et des leucorrhées blanchâtres.

4.3.1. Traitement curatif

- Miconazole ou Econazole : ovules gynécologiques 2 fois /jour
ou
- Fluconazole : 50 à 100mg/jour PO pendant 3 à 7 jours si candidose prolongée et/ou réfractaire.

4.3.2. La surveillance du traitement fait appel à une

- surveillance clinique
- surveillance biologique : bilan hépatique

4.3.3. Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire: pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : pas de recommandations

5. La cryptococcose neuro-méningée

C'est la plus fréquente des méningites dans l'infection VIH/sida ; elle survient généralement quand le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³.

Elle réalise un tableau de méningite ou de méningo-encéphalite subaigüe, chronique ou même aigue, peu fébrile avec des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) [céphalées intenses, troubles sensoriels, troubles de la conscience]. Le liquide céphalorachidien est clair, pauci-cellulaire, normo ou hypoglycorachique. Une dissémination extra méningée est possible (pulmonaire, rénale, cutanée...) rapportée dans 50 à 70% des cas.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* dans le LCR par i) l'examen direct à l'encre de Chine et/ou ii) la culture sur milieu de Sabouraud (indispensable pour l'identification de l'espèce), et/ou iii) la détection de l'antigène spécifique et/ou dans le sang.

5.1. Traitement curatif

5.1.1. Modalités thérapeutiques

Le traitement comprend :

5.1.1.1. une phase d'induction avec 3 schémas possibles

- Schéma 1 privilégiée (A-II) par l'OMS [75] qui fait appel pendant 1 semaine à

♦ Amphotéricine B déoxycholate IV : 1mg/kg/jour (adulte et enfant) à diluer dans 250 cc de sérum glucosé 5 % à faire passer en 3-4 heures, précédée d'une injection de corticoïdes (2 à 5mg/kg d'hydrocortisone), 30mn auparavant (pour minorer les effets secondaires)

+

- ♦ Flucytosine (100 mg / kg / jour à répartir en 4 prises par jour) suivi pendant une semaine par

- ♦ Fluconazole PO A

- **Adulte** : 1200mg/jour, 12mg/kg/jour

- **Enfants et les adolescents** : 12mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 800mg par jour

- Schéma 2 (A-II) qui fait appel à pendant au moins 2 semaines à

♦ Amphotéricine B déoxycholate 1mg/kg/jour (adulte et enfant) à diluer dans 250cc de sérum glucosé 5% à faire passer en 3-4 heures, précédée d'une injection de corticoïdes (2 à 5mg/kg d'hydrocortisone), 30mn auparavant (pour minorer les effets secondaires).

+

- ♦ Flucytosine (5FC) ou 5-fluorocytosine PO ou IV: 25 mg/kg x 4 / jour.

NB : Amphotéricine B liposomale IV est préférée si disponible à Amphotéricine B déoxycholate :

- 3 à 4 mg/kg/jour en perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes avec une concentration comprise 0,20mg/ml et 2mg/ml,
- une dose-test initiale de 1,0mg doit être administrée en IV lente (15 min), compte tenu des risques allergiques, pour mettre en évidence une éventuelle sensibilité.

- Schéma 3 (A-II) qui associe pendant 2 semaines

- ♦ Fluconazole PO

- Adulte : 1200mg/jour,

- Enfants et Adolescents : 12mg/kg/jour

+

- ♦ Flucytosine 25mg/kg x 4/jour

5.1.1.2. une phase de consolidation (A-III) qui fait appel au

- Fluconazole PO dès l'amélioration clinique et jusqu'à stérilisation du LCR (généralement en 8 semaines)

- ♦ **Adulte** : 800mg/jour

- ♦ **Enfants et Adolescents** : 6 à 12mg/kg/jour jusqu'à un maximum de 800mg par jour

5.1.1.3. une phase de prophylaxie secondaire par

- **Fluconazole**

- ♦ **Adulte** : 200 mg/jour
- ♦ **Enfants et Adolescents** : 6mg/kg/jour

5.1.1.4. Dans les phases précoces qui sont faiblement symptomatiques, un traitement préemptif est indiqué lorsque l'antigénémie cryptococcique est supérieure à $1/8^e$ sans qu'il y ait une atteinte méningée chez les PVVIH avec un taux de CD4 < 100 cellules/mm³ :

- Fluconazole PO 800mg/jour pendant 2 semaines préalablement au démarrage du

5.1.1.5. Des ponctions lombaires (PL) soustractives itératives, associées au traitement antimycosique, guidées par la mesure de la pression du LCR (> 25 cm d'eau) sont indispensables car elles jouent un rôle déterminant dans le pronostic.

Une hyperhydratation (au moins 2 litres de sérum salé isotonique (SSI) chez l'adulte) associée à l'Amphotéricine B est nécessaire pour prévenir une toxicité rénale.

5.1.1.6. La surveillance du traitement est basée sur la

- **surveillance clinique** : anorexie, céphalées, nausées, anémie, phlébite, hypotension orthostatique si Amphotéricine B
- **surveillance biologique** :
 - ♦ LCR après 2 semaines de traitement,
 - ♦ bilan rénal rapproché et ionogramme sanguin (2 fois par semaine) si Amphotéricine B (risque d'hypokaliémie sévère et d'insuffisance rénale),
 - ♦ bilan hépatique si Fluconazole

5.1.1.7. D'autres modalités thérapeutiques ont été utilisés en l'absence du traitement de référence Ambisome + Flucytosine :

- Amphotéricine B en monothérapie
- Amphotéricine B + Fluconazole 400 ou 800mg
- Fluconazole 1200mg + Flucytosine

5.1.1.8. Les ARV ne doivent pas être débutés très précocement (risque de survenue d'un SRI), en règle pas avant 5 semaines au plus tôt si la culture du LCR est positive.

5.2. Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire : Fluconazole : 200mg x 1/jour jusqu'à
 - ♦ remontée des CD4 $> 200-300$ /mm³
 - ♦ obtention d'une CVP plasmatique indétectable vérifiée à 2 reprises à 3 mois d'intervalle
 - ♦ négativation de l'antigène urinaire

6. La leishmaniose viscérale

6.1. Traitement curatif

La leishmaniose viscérale se voit fréquemment lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm³. Au plan clinique, les signes sont proches de ceux des sujets VIH négatifs. La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence du parasite au niveau de la ponction de moelle. A l'inverse de la forme des personnes séronégatives pour le VIH, elle pose des problèmes thérapeutiques.

6.1.1. Modalités thérapeutiques

6.1.1.1. Le traitement d'attaque fait appel

- en première intention
- ◆ Amphotéricine B liposomale en IV lente de 30 à 60 mn
 - chez l'adulte : 4mg / kg de J1 à J5, J10, J17, J24, J31, J38 pour atteindre une dose totale de 20 à 60mg/kg.
 - chez l'enfant, les doses sont identiques à celles utilisées chez l'adulte, rapportées au kilo de poids corporel.
 - en alternative
- ◆ **Alternative 1 :**
 - Amphotéricine B à raison de 1mg/kg/jour (adulte et enfant) à diluer dans 250cc de sérum glucosé à 5% à faire passer en 3-4 heures pendant 2 à 8 semaines pour atteindre une dose totale de 1.5 à 2 g. Une hyperhydratation associée (d'au moins 2 litres chez l'adulte) est nécessaire pour prévenir la toxicité rénale et l'hypokaliémie.
- ◆ **Alternative 2 :** Antimoniote de Méglumine en ampoules de 1,5g/5ml IM à administrer
 - soit à des doses progressivement croissantes :
 - ◆ J1= ¼ dose ;
 - ◆ J2= ½ dose ;
 - ◆ J3=3/4 dose ;
 - ◆ J4=dose complète.
 - ◆ Le traitement comprend 2 cures de 15 jours espacées de 4 semaines.
 - soit à doses maximales d'emblée
 - ◆ à raison de 0,7 mg/kg/jour pendant 28 jours
ou
 - ◆ à raison de 1 mg/kg/ tous les 2 jours pendant 4 à 8 semaines

6.1.1.2. Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations.
- Traitement prophylactique secondaire : recommandé tant que le taux de CD4 reste inférieur à 200/mm³. Il fait appel
 - ◆ préférentiellement à Amphotéricine B liposomale : 3-5mg/kg IV, toutes les 2-4 semaines ;
 - ◆ en alternative à Amphotéricine B : 3mg/kg/jour IV toutes les 2-4 semaines.

Il n'y a pas de recommandations formelles pour l'arrêt de la prophylaxie secondaire. L'arrêt de cette prophylaxie peut, néanmoins, être envisagé chez les patients qui ne présentent pas de rechutes pendant plus de 6 mois, ont un taux de CD4 supérieur à 200 /mm³ et une CVP indétectable pendant plus de 3 mois. La reprise de la prophylaxie est indiquée lorsque le taux de lymphocytes TCD4 est inférieur à 200/mm³.

7. Les infections herpétiques

7.1. Herpès cutané - muqueux

7.1.1. Traitement curatif

Le diagnostic des infections à HSV1 et à HSV2 est dans la plupart des cas clinique. Au niveau oro-facial, les lésions sont étendues et d'évolution prolongée (> 1mois) et souvent récidivantes ; au niveau ano-génital, les lésions sont douloureuses étendues « en carte de géographie ».

L'infection du système nerveux central, bien que rare, est une complication d'une infection oro-labiale primaire ou le fruit d'une réactivation. Les symptômes comprennent des céphalées, un syndrome confusionnel et des déficits neurologiques focaux.

7.1.1.1. Modalités thérapeutiques

7.1.1.1.1. Traitement préférentiel des localisations oro-labiales et génitales (primo-infections ou récurrences)

- **Chez l'adulte** : Valaciclovir : 500mg x 2/jour PO pendant 10 jours.
- **Chez l'enfant** : Acyclovir 10mg/kg / IV toutes les 8 heures pendant 5 jours.

7.1.1.1.2. Alternatives thérapeutiques

- **Chez l'adulte** : Acyclovir
 - ♦ Formes bénignes : 1000mg répartis en 5 prises/jour PO pendant 5 jours.
 - ♦ Formes graves : 5 à 10mg/kg/8 heures administrés par perfusion intraveineuse d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% pendant 14 à 21 jours.
- **Chez l'enfant** : Acyclovir
 - ♦ Formes bénignes : 05-10mg/kg/8 heures administrés par perfusion intraveineuse d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% pendant 5 jours.
 - ♦ Formes graves : 10-15mg/kg/8 heures administrés par perfusion intraveineuse d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% en perfusion d'une heure pendant 14-21 jours.

7.1.1.1.3. En cas de résistance à l'Acyclovir

- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
 - ♦ Ganciclovir : 5mg/kg : administrés par perfusion intraveineuse d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% toutes les 12 heures pendant 3 à 4 semaines
 - ou

- ♦ Foscarnet : 80-120mg/kg/jour administrés en 2 perfusions intraveineuses d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% d'au moins 1 heure pendant 3 à 4 semaines.

- Chez l'enfant

- ♦ Ganciclovir : 5mg/kg/jour IV
ou
- ♦ Foscarnet : 80 mg/kg/jour en 2 perfusions d'une heure minimum.

7.1.1.1.4. La surveillance du traitement repose sur la

- **surveillance clinique** : troubles digestifs
- **surveillance biologique hebdomadaire** : hémogramme + plaquettes ; urée sanguine ; créatinémie.

7.1.2. Traitement prophylactique

- **Traitement prophylactique primaire** : pas de recommandations
- **Traitement prophylactique secondaire indiqué en cas de** :
 - ♦ lésions herpétiques sévères (herpès génital géant invalidant chez un patient ayant des CD4 < à 100/mm³),
 - ♦ herpès chronique ou fréquentes récurrences (>6 épisodes/an).
 - ♦ molécules préconisées :
 - Valaciclovir : per os (1g/jour en une ou deux prises) pendant au moins 12 mois.
 - Acyclovir : 400mg x 2/jour pendant 6 à 12 mois.

7.2. Varicelle –Zona

7.2.1. Traitement curatif

- **Varicelle** : elle survient 10 à 21 jours après l'exposition et les lésions évoluent en 1 à 3 jours caractérisées par une éruption maculo-papulo-vésiculeuse faite d'éléments d'âge différent évoluant vers un stade crouteux.
- **Zona** : le diagnostic est clinique devant une dermatose erythémato-vésiculeuse généralisée (varicelle) ou une dermatose douloureuse et unilatérale prenant un dermatome (zona). Les récurrences de zona sont fréquentes. Les complications comprennent une rétinopathie nécrosante associée à des taux élevés de perte de vision, une dissémination viscérale vers les poumons, le foie et le SNC (encéphalite zoostérienne).

7.2.1.1. Modalités thérapeutiques :

- Adulte

- ♦ si zona étendu et/ou sévère ou varicelle : Acyclovir IV : 10-15mg/kg toutes les 8 heures en perfusion intraveineuse d'une heure dans du sérum glucosé 5% pendant 7-10 jours.
- ♦ si zona limité : Acyclovir PO : 1000 mg x 4 / jour ou 800mg x 5/ jour pendant 5-7 jours.
- ♦ si zona ophtalmique :

- Acyclovir IV : 10-15mg/kg toutes les 8 heures
+
- suivi ophtalmologique.

♦ La durée du traitement se base à la fois sur les réponses cliniques, viro-immunologiques et en concertation avec l'ophtalmologiste

- **Enfant** : Acyclovir

- ♦ 500 mg/m² PO en 5 prises/jour
ou
- ♦ en perfusion IV d'une heure toutes les 4 heures pendant 8-10 jours.

- **Infection par le virus varicelle-zona résistant à l'Acyclovir**

- ♦ Foscarnet 90mg/kg IV toutes les 12 heures pendant 8-10 jours.

7.2.1.2. La surveillance du traitement est

- **clinique** : troubles digestifs
- **biologique avec un bilan hebdomadaire** : hémogramme + plaquettes, urée sanguine, créatinémie.

7.2.2. Traitement prophylactique

- **Traitement prophylactique primaire** : pas de recommandations
- **Traitement prophylactique secondaire** : pas de recommandations

8. Les infections à cytomégalovirus (CMV)

Le cytomégalovirus est responsable d'IO graves lorsque le taux de CD4 est inférieur à 50/mm³.

La rétinite est la localisation la plus fréquente (85% des manifestations du CMV) qu'il faut évoquer devant des troubles visuels récents et/ou une fièvre inexpliquée. La rétinite est, en effet, la principale cause de cécité chez les PVVIH. Le diagnostic de présomption de la rétinite est fait par l'examen ophtalmologique (fond d'œil). Après l'atteinte rétinienne, l'atteinte digestive (ulcérations au niveau du colon, de l'œsophage) et l'atteinte du système nerveux central (neuropathies périphériques, myélites, encéphalites) sont les plus rencontrées.

Le diagnostic de l'infection à CMV repose sur la PCR CMV (ADNémie /CVP) quantitative. La maladie à CMV est, quant à elle, une infection associée à des lésions d'organes [œil, colon, encéphale...].

8.1. Traitement curatif

8.1.1. Modalités thérapeutiques

8.1.1.1. Le traitement d'attaque est fonction de l'atteinte viscérale et fait appel en cas de

8.1.1.1.1. Rétinite

- **Traitement préférentiel**

- ♦ Valganciclovir PO : 900mg PO x 2/jour pendant 21 jours

- ♦ Ganciclovir IV : 5mg/kg toutes les 12 heures pendant 14-21 jours puis 5mg/kg IV par jour

ou

- ♦ Foscarnet IV : 90mg/kg toutes les 12 heures pendant 14-21 jours, puis 90-120mg/kg IV toutes les 24 heures.

8.1.1.1.2. Atteinte digestive

- **Traitement préférentiel :**

- ♦ Valganciclovir PO
 - **Adulte** : 10mg/kg/jour en 2 prises
 - **Enfant** : 5mg/kg/jour en 2 prises
- ♦ Ganciclovir IV en 2 perfusions d'une heure dans du sérum salé isotonique ou glucosé à 5% pendant 3 semaines à 1 mois en fonction de la réponse et de la tolérance

- **Traitement alternatif :**

- ♦ Foscarnet IV : 180mg/kg/jour (adulte et enfant) en 2 perfusions de 1 à 2 heures pendant 3 semaines
- ♦ Valganciclovir PO : 900mg x 2/jour est possible en cas de troubles digestifs minimes permettant une absorption correcte.

8.1.1.2. La durée traitement peut être longue (21-42 jours) ou jusqu'à disparition des signes et symptômes et négativation de la PCR CMV.

8.1.1.3. La surveillance du traitement est

- clinique : troubles digestifs, troubles neuropsychiques, ulcères muqueux génitaux (Foscarnet)
- biologique : hémogramme + plaquettes 1 fois /semaine (neutropénie surtout avec le Ganciclovir) ; fonction rénale (Foscarnet)
- ophtalmologique.

8.1.2. Traitement prophylactique

8.1.2.1. Traitement prophylactique primaire

- Pas de recommandations.
- Recherche systématique et régulière tous les 3 mois d'une rétinite à l'examen du fond d'œil chez les PVVIH ayant moins de 50 CD4/mm³.
- Consulter rapidement en cas de diminution de l'acuité visuelle ou de vision de « corps flottants »
- Mise en route du TAR dans les 2 semaines suivant le traitement d'attaque.

8.1.2.2. Traitement prophylactique secondaire afin de prévenir une rechute

- à instituer dans les 3-4 semaines suivant le traitement d'attaque
 - fait appel jusqu'à remontée des CD4 au-delà de 100/mm³ pendant au moins 6 mois au
 - ♦ Valganciclovir PO : 900mg x 1/jour
- ou

- ♦ Ganciclovir IV :
 - 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour
ou
 - 6 mg/kg une fois par jour, 5 jours par semaine.
ou
 - Foscarnet IV : 120mg/kg administrés en une perfusion journalière d'environ, deux heures associé à une hydratation.

- l'arrêt de la prophylaxie secondaire est envisagé une fois le taux des CD4 remonté au delà de 100/mm³ avec une CVP indétectable (<50 copies/ml) de façon stable pendant plus de 3 mois.

9. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une IO due à un polyomavirus de la famille des papova-virus le virus JC qui entraîne une démyélinisation du système nerveux central d'évolution fatale dans la grande majorité des cas. Cette atteinte de la substance blanche est à l'origine des troubles visuels. Le tableau clinique est protéiforme allant d'une paralysie isolée à une démence subaigüe le tout évoluant dans un contexte apyrétique.

L'IRM cérébrale, examen performant par rapport à la TDM, met en évidence des signaux hyper intenses en T2 du centre ovale, périventriculaires en « doigts de gants » ou du cervelet. La présence de virus JC à la PCR du LCR oriente vers le diagnostic de LEMP. La certitude diagnostique est apportée par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique cérébral. La LEMP pose toujours un problème thérapeutique non encore résolu.

Modalités thérapeutiques

Le traitement fait appel au TAR qui est à débiter le plus tôt possible en privilégiant une trithérapie avec INI (Tableau 12). La survenue d'un SRI est possible et à craindre et à surveiller.

10. La maladie de Kaposi

La maladie de Kaposi est due au virus herpès 8 (HHV8). Elle est caractérisée par des plaques et des nodules de couleur violine ou brune, planes ou surélevées, indolores qui touchent prioritairement la peau mais peuvent s'étendre aux muqueuses (buccale, conjonctivale et génitale), aux ganglions, à l'arbre respiratoire (bronches, poumon, plèvre) et au tube digestif.

Le diagnostic aiguillé par la clinique nécessite une confirmation anatomo-pathologique. La sévérité est essentiellement le fait de l'atteinte du parenchyme pulmonaire et des formes œdémateuses diffuses.

10.1. Traitement curatif

10.1.1. Modalités thérapeutiques

Aucun traitement actif sur le HHV8 n'est disponible actuellement. Les ARV peuvent seuls entraîner une disparition des lésions avec la restauration immunitaire. En cas de non réponse d'autres mesures thérapeutiques sont

préconisées : chimiothérapie, radiothérapie, cryothérapie en fonction de l'étendue des lésions et de leur localisation.

10.1.2. Traitement prophylactique

- **Traitement prophylactique secondaire** : pas de recommandations
- **Traitement prophylactique primaire** : pas de recommandations

11. Les diarrhées

La diarrhée est fréquente, volontiers chronique (> 1 mois) à l'origine d'une déshydratation voire d'une évolution cachectisante lorsqu'elle devient cholériforme. La recherche étiologique nécessite un examen copro-parasitologique des selles et quelquefois des investigations endoscopiques. De nombreux agents étiologiques infectieux, fonction du degré d'immunodépression sont responsables :

- **bactéries** : Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Mycobacterium avium...,
- **parasites** : Cryptosporidium, Isospora belli, Microsporidies, Giardia intestinalis...
- **virus** : Cytomégalovirus, Herpès simplex virus,....

Les diarrhées chroniques idiopathiques sont le plus souvent liées à une inflammation muqueuse due directement ou indirectement au VIH lui-même.

11.1. Traitement curatif

Modalités thérapeutiques

En plus du traitement symptomatique, le traitement curatif fait appel à :

- en cas de diarrhée bactérienne : antibiothérapie adaptée
- en cas de microsporidie : Septata intestinalis : Albendazole ou Métronidazole
- en cas de cryptosporidie : TAR
- en cas d'isopsporidiose : Cotrimoxazole
- en cas d'infection à CMV : Ganciclovir (ou Foscarnet)

11.2. Traitement prophylactique

- Traitement prophylactique primaire : pas de recommandations
- Traitement prophylactique secondaire :
- Cotrimoxazole en cas d'isopsporidiose.
- Ganciclovir en cas d'infection à CMV.

CHAPITRE 9

LES VACCINATIONS

Les PVIIH :

- ont une sensibilité accrue à certaines infections pour lesquelles existe une protection vaccinale (pneumococcies)
- sont à risque élevé d'exposition à d'autres virus (hépatites B et C).
- ont, comme dans les autres situations d'immunodéficience, une diminution de l'immunogénicité aux vaccins surtout si les CD4 sont inférieurs à 200/mm³.

La restauration immunitaire induite par les TAR est associée à une meilleure réponse vaccinale. C'est pourquoi, il est recommandé de vacciner lorsque les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ et une fois la CVP contrôlée.

1. Chez les PVIIH adultes, les vaccinations recommandées sont :

- VHB : double dose à M0, M1, M2, M6 (pour les 4 doses) si AgHBs négatif
 - ♦ Doser anti-HBs : 1-2 mois après la dernière dose
 - ♦ si non répondeurs : utiliser un TAR contenant soit TDF soit TAF
- Pneumocoque

Schéma 1	Schéma 2
- Prévenar (vaccin conjugué 13 valences): une fois suivi du - Pneumo 23 (vaccin polysaccharidique) à M2 et un rappel après 5 ans et à 65 ans	- Pneumo 23 suivi du - Prévenar à M12 puis du - Pneumo 23 après 5 ans et à 65 ans

- Grippe saisonnière tous les ans.
- Diphtérie, Tétanos (DT) : rappel tous les 10 ans après la primo-vaccination.
- Autres vaccins : idem population générale sauf les vaccins vivants en cas d'immunodépression sévère (< 200 CD4/mm³).

2. Chez les PVIIH enfants,

- Le BCG n'est pas recommandé. L'enfant est dégagé de l'obligation vaccinale quel que soit son statut clinique et viro-immunologique.
- Le VPO est contre-indiqué. Cependant, le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) est une exception à la règle : bien qu'il contienne des virus vivants atténués, il est administré aux enfants qui n'ont pas un déficit immunitaire trop important (T4 supérieurs à 200/mm³).
- Les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, l'haemophilus influenzae type b (Hib), le pneumocoque et le vaccin contre la poliomyélite (vaccin inactivé injectable) sont recommandés aux enfants infectés par le VIH, comme aux autres enfants selon le nouveau calendrier (figure 7) [nouveau calendrier avril 2016].

Vaccin \ Âge	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	12 mois	18 mois	6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Tous les 10 ans à partir de 18 ans
BCG	BCG										
HVB	HVB										
VPO	VPO	VPO		VPO		VPO		VPO	VPO		
DTC-Hib-HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB					
Pneumocoque		Pneumo-coque		Pneumo-coque		Pneumo-coque					
VPI			VPI								
ROR					ROR		ROR				
DTC								DTC			
dT Adulte									dT Adulte	dT Adulte	dT Adulte

BCG : tuberculose, HVB : hépatite B, VPO : poliomyélite orale, DTC-Hib-HVB : Diphtérie-Tétanos- Coqueluche- Haemophilus Influenzae type b-Hépatite B, VPI : poliomyélite injectable, ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole, DTC : Diphtérie Tétanos Coqueluche, dT Adulte : diphtérie Tétanos Adulte

▲ : Vaccin contre indiqué

Figure 7 : Calendrier national de vaccination adapté aux PVVIH.

CHAPITRE 10

**LES AUTRES
CIRCONSTANCES DU TAR
- TPE
- PrEP**

Comme autres modalités thérapeutiques antirétrovirales, après le TAR chez les personnes séropositives pour le VIH, les ARV ont été recommandés en prophylaxie post exposition (TPE) et en prophylaxie pré exposition (PrEP) [annexe 10]. Les ARV jouent, en effet, un rôle majeur dans la prévention de la transmission.

1. TAR post exposition

Le traitement post exposition (TPE) est parmi les stratégies de contrôle du VIH. Il s'agit d'un TAR post exposition qui s'adresse à une personne non infectée à la suite d'une exposition à risque d'infection VIH. C'est un traitement d'urgence qui a pour but de diminuer le risque d'infection par le VIH. Cette situation peut se rencontrer en cas d'accident d'exposition au sang (dans le cadre professionnel ou en cas de partage de matériel de prise de drogues injectables) ou d'accident d'exposition sexuelle et la prise en charge se doit d'être personnalisée.

1.1. En cas d'accident d'exposition au sang (AES)

1.1. 1. Premières mesures :

- Ne pas faire saigner et si saignement laisser saigner
- Nettoyer immédiatement la zone cutanée lésée à l'eau courante et au savon puis rincer

puis

Appliquer un antiseptique : alcool à 70° pendant 03 mn, ou polyvidone iodée solution dermique pure pendant 05 mn ou eau de javel à 12° diluée au 1/10 pendant au moins 10 minutes.

- En cas de projection muqueuse : rincer abondamment au sérum physiologique ou à l'eau courante pendant 10 mn puis application d'un antiseptique.
- Prélèvement immédiat du sujet source [sérologies VIH (test rapide en urgence), VHB et VHC].
- Prélèvement de la victime de l'AES pour les sérologies VIH, VHB et VHC dans la semaine suivant l'exposition.

1.1.2. Evaluer le risque [annexe 11] :

Le plus précocement possible et dans le cadre d'une consultation formalisée pour apprécier la sévérité du risque à travers :

- les circonstances d'exposition (profondeur de la blessure ; type d'aiguille ou de matériel en cause) :

- ♦ risque élevé : piqûres par aiguilles creuses souillées de sang (aiguilles de prélèvement veineux et artériel) ou blessure profonde

- ♦ risque moindre : piqûres à travers un gant avec une aiguille pleine (aiguilles à suture) ou piqûres avec aiguilles S/C ou IM ne contenant pas de sang

- ♦ risque plus faible : projection cutanée sur peau lésée, peau saine ou muqueuse

- la présence de sang
- le temps de contact

- le port de matériel de protection au moment de l'accident : gants (exposition cutanée) ; lunettes (projection oculaire)
- l'information sur la nature du liquide biologique incriminé : sang ou liquide biologique contenant du sang.
- le statut sérologique [connu, inconnu (appartenance à une population clé, importance des TDR)], les données cliniques [stade de l'infection], thérapeutiques antirétrovirales et virologiques (CVP détectable ? indétectable ?) de la personne source.

1.1.3. Décision thérapeutique

- Mettre en route un TAR le plus rapidement possible, idéalement dans les 4 heures, au plus tard avant la 72^{ème} heure en privilégiant, autant que possible, un schéma qui allie efficacité, tolérance, simplicité des prises, absence de contraintes alimentaires :

- ♦ **choix préférentiel :**

- TDF/FTC + DTG [2 comprimés en une prise/jour]
- ou
- TDF (TAF) + 3TC + DTG [4 comprimés en une prise/jour]

- ♦ **choix alternatifs :**

- TDF/FTC+RAL [3 comprimés en 2 prises/jour]
- TDF (TAF) + 3TC + RAL [5 comprimés en 2 prises/jour]

(Schémas à adapter éventuellement selon les TAR reçus par le patient source si charge virale détectable ou mieux selon le génotypage de résistance.)

- La durée du traitement est de 28 jours, sans interruption au cours de laquelle il faut assurer un suivi biologique chez la victime :

- ♦ **entre J1 et J7, demander**

- Sérologie VIH
- Sérologie VHC
- Anticorps Anti-HBs (si vacciné et titre Ac inconnu)
- ou
- Ag HBs, Anti-HBc et Anti-HBs (si non-vacciné ou non répondeur)
- ALAT
- Créatininémie,
- Test de grossesse (si indication de TPE)

- ♦ **à S2, demander**

- ALAT,
- Créatinine (si mise en route du TPE et/ou présence de comorbidité et/ou crainte de iatrogénie)

- ♦ **à S6, demander**

- Sérologie VIH
- ALAT et ARN VHC (si ARN VHC+ chez sujet source)

- ♦ **à M3, faire**

- Sérologie VIH
- Sérologie VHC si la personne source ignore son statut VHC
- Sérologie VHB et mesure des marqueurs du VHB (Ac anti-HBc et anti-HBs, Ag HBs si :
 - personne source porteuse du VHB (Ag HBs+) ou de statut inconnu et
 - personne victime AES non vaccinée ou non répondeuse à la vaccination

L'observance est essentielle pendant les 28 jours de traitement.

- Le TPE ne protège pas des autres IST (hépatites B et C, syphilis) :
 - ♦ Conduite à tenir (CAT) en cas d'exposition au VHB
 - si personne non vaccinée : injection d'immunoglobuline anti HBs (500 UI) en IM et vaccination contre l'hépatite B dans les 72H
 - si personne vaccinée mais non répondeuse : injection d'immunoglobuline anti HBs (500 UI) en IM
 - ♦ CAT en d'exposition au VHC (sérologie VHC positive et PCR VHC positive)
 - pas de traitement post exposition
 - traitement précoce de l'hépatite C aiguë et suivi [annexe 5]
- Informer la victime de déclarer l'accident du travail dans les 48 heures car indispensable à la garantie de ses droits et lui établir un certificat médical initial
- Recommander dans l'attente des résultats sérologiques (VIH, VHB, VHC, syphilis) et pendant 6 mois [jusqu'à confirmation de l'absence de contamination] i) des relations sexuelles protégées afin de prévenir notamment une grossesse, ii) l'arrêt, le cas échéant, de l'allaitement maternel et iii) l'absence de don de sang.

1.2. En cas de partage de matériel de prise de drogues injectables

La démarche est la même que lors de l'AES. Elle consiste à :

- **évaluer le risque essentiellement lié**
 - ♦ **aux circonstances de partage de matériel d'injection de drogues**
 - **risque élevé :**
 - partage de la seringue et de l'aiguille
 - partage de l'injection (de seringue à seringue)
 - partage immédiat de l'injection de la drogue
 - partage de l'injection dans un cadre collectif
 - **risque intermédiaire :**
 - réutilisation des autres ustensiles ayant servi à la préparation (cuillère ...)
 - partage de l'eau de dilution ou de rinçage
 - **risque faible :**
 - nettoyage des ustensiles ayant servi à la préparation de la drogue et (eau, eau de javel 12°, tampon alcoolisé 70°C)

- premier utilisateur dans l'ordre dans le partage de matériel de prise de drogue

♦ **au statut VIH de la personne source**

■ **connu**

- non suivi
- sous TAR : CVP détectable ? indétectable ?

■ **inconnu (importance des TDR)**

- décider, le cas échéant, de la mise en route du TAR en cas de :
 - ♦ pratique à haut risque
 - ♦ partage à partir du récipient ayant servi à sa préparation,
 - ♦ réutilisation sans nettoyage préalable des autres éléments du matériel d'injection (ustensiles, eau de rinçage et de dilution, cuillère...)

- assurer la même surveillance sérologique que dans l'AES.

L'observance est essentielle pendant les 28 jours de traitement.

La prescription d'une contraception d'urgence chaque fois qu'il y a un risque de grossesse non prévue.

Le TPE ne protège pas du risque de transmission bactérien notamment des autres IST : traiter les autres IST éventuelles (gonococcie, chlamydie, syphilis).

La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise dans les 72H dans le cas où la personne victime n'est pas immunisée ou non répondeuse.

La personne victime sera confiée dans un centre intermédiaire de soins en addictologie (CISA) le plus proche pour une prise en charge de suivi de sa conduite addictive.

1.3. En cas d'accident d'exposition sexuelle [annexe 9]

La démarche est la même que lors de l'AES, elle consiste à :

- évaluer le risque

♦ qui est essentiellement lié au statut sérologique du sujet source [connu (niveau de CVP), inconnu (appartenance à une population clé, importance des TDR)],

♦ selon le type de rapport [anal (risque très élevé) > hétérosexuel (risque élevé) > oro-génital (risque faible)]

■ **non protégé avec**

- un partenaire séropositif non suivi ou sous TAR avec une CVP détectable
- un partenaire occasionnel dont le statut VIH est inconnu ;

■ **protégé avec un partenaire occasionnel dont le statut VIH est inconnu et ayant entraîné une déchirure du préservatif**

♦ NB : si le sujet source est séropositif avec une CVP indétectable, il n'y a pas de transmission

- décider, le cas échéant, de la mise en route du TAR si
 - ♦ la personne source est séropositive avec une CVP détectable ; a contrario si la CVP est indétectable, le TPE n'est pas recommandé
 - ♦ la personne source
 - appartient à un groupe de séroprévalence pour le VIH élevée (HSH, PS, CDI)
 - ou
 - est un partenaire occasionnel
 - assurer la même surveillance sérologique que dans l'AES.
- L'observance est essentielle pendant les 28 jours de traitement.
- La prescription d'une contraception d'urgence chaque fois qu'il y a un risque de grossesse non prévue.
- Le TPE ne protège pas du risque de transmission bactérien notamment des autres IST : traiter les autres IST éventuelles (gonococcie, chlamydie, syphilis).

La vaccination contre l'hépatite B doit être entreprise dans les 72H dans le cas où la personne victime n'est pas immunisée ou non répondeuse.

Un test de grossesse doit être réalisé dans les 3 semaines après un rapport vaginal non protégé dans le cas où le TPE est indiqué.

L'usage du préservatif est fortement recommandé jusqu'à confirmation de l'absence d'une infection à VIH et tout don du sang contre indiqué jusqu'à confirmation de l'absence de contamination.

2. La prophylaxie pré exposition (PrEP)

Il s'agit de prévenir les contaminations par une prise d'antirétroviraux [une combinaison de 02 ARV -TDF/FTC- en 1 comprimé] intermittente ou continue chez les personnes séronégatives mais à risque d'infection VIH avant l'exposition. C'est une stratégie de prévention efficace contre la transmission sexuelle du VIH, avec un taux d'efficacité d'environ 92% [76,77] si on est observant et dont le but est de réduire l'incidence de l'infection à VIH.

La PrEP est une des composantes de l'approche biomédicale de prévention préconisée dans la prévention combinée

- qui inclut :

- ♦ le counseling sur les pratiques sexuelles sans risque (« safesex ») dont l'utilisation du préservatif
- ♦ le dépistage et le traitement des IST
- ♦ la recherche d'une éventuelle atteinte rénale

- qui nécessite :

- ♦ un environnement et un suivi rapproché tous les 1-3 mois
- ♦ un renforcement de l'observance.

La PrEP peut être prescrite en continu ou à la demande à la condition – essentielle -de bien adhérer au traitement :

- soit un schéma de traitement continu (Type « Proud ») qui :

- ♦ consiste à prendre le traitement tous les jours
 - ♦ nécessite quelques jours de traitements avant une pleine efficacité
 - 1-2 jours chez les hommes
 - 3-7 jours chez les femmes
 - ♦ est recommandé pour les relations vaginales chez les femmes.
- soit un schéma à «la demande (Type « Ipergay ») qui consiste à prendre le traitement
- ♦ 2 comprimés de TDF/FTC 2 heures à 24 heures avant la relation sexuelle
 - suivi
 - ♦ 1 comprimé de TDF/FTC 24 heures après la relation sexuelle
 - et
 - ♦ 1 comprimé de TDF/FTC 48 heures après la relation sexuelle.

2.3. Indications et contre indications de la PrEP

La PrEP est indiquée chez

- les HSH ayant des relations sexuelles non protégées avec de multiples partenaires
- les couples homos et hétérosexuels sérodifférents dont un partenaire est séropositif pour le VIH et a une CVP détectable

La PeEP n'est pas indiquée chez

- les couples homos et hétérosexuels monogames exclusifs ;
- les couples sérodifférents où l'élément séropositif est sous TAR efficace avec une CVP supprimée (TasP).

La PrEP doit être prescrite par un médecin référent au niveau d'un centre de référence pour la prise en charge de l'infection à VIH (CDR).

2.4. Evaluation

La PrEP a été évaluée dans des contextes très particuliers avec des facteurs de risque d'exposition très élevés et en l'absence de possibilité de prévention. Cette évaluation a été réalisée surtout chez les HSH avec un taux de succès satisfaisant (environ 80%) sous l'association TDF/FTC à l'inverse de la population des femmes hétérosexuelles où les résultats ont été plus mitigés.

L'approche et l'identification des personnes susceptibles d'en bénéficier est complexe. Dans ce contexte, la PrEP, inscrite dans l'actuel PNS 2020-2024 ne peut s'envisager que dans le cadre d'une étude multicentrique contrôlée de faisabilité.



ANNEXES

ANNEXE 1

CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ANOMALIES BIOLOGIQUES (ADULTE)

1. Classification 1993 du CDC d'Atlanta

1.1. Selon le nombre de lymphocytes CD4

Stades Nombre (%) de CD4	A asymptomatique ou primoinfection ou polyadénopathie	B symptomatique sans critères A ou C	C sida
>500/mm ³ (> 29%)	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³ (4-28%)	A2	B2	C2
< 200/mm ³ (< 14%)	A3	B3	C3

1.2. Définition des catégories cliniques

1.2.1. Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo infection VIH symptomatique

1.2.2. Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

1.2.3. Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à Mycobacterium tuberculosis, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à pneumocystis jirovecii
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

2. Classification OMS de l'infection à VIH (révision 2007)

2.1. Stade clinique 1

- Patient asymptomatique
- Adénopathies persistantes généralisées

2.2. Stade clinique 2

- Perte de poids < 10% du poids corporel
- Zona (au cours des 5 dernières années)
- Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire, atteinte fongique des ongles)
- Infections récidivantes des voies aériennes supérieures

2.3. Stade clinique 3

- Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel

- Diarrhée chronique inexpliquée > 1 mois
- Fièvre prolongée inexpliquée > 1 mois
- Candidose buccale persistante (muguet)
- Leucoplasie chevelue buccale
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente
- Infection bactérienne sévère (pneumopathie, pyomyosite, ostéoarthrite, méningite...)
- Stomatite ulcérée nécrosante aiguë
- Anémie persistante (Hb < 8g/dl) / Neutropénie chronique < 500/mm³ / Thrombopénie chronique < 50000/mm³

2.4. Stade clinique 4

- Syndrome cachectisant dû au VIH (>10% du poids corporel, associée à une diarrhée chronique inexpliquée ou une asthénie chronique ou une fièvre prolongée inexpliquée)
- Pneumocystose
- Pneumonie bactérienne récurrente sévère
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cytomégalovirose
- Herpes virose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale
- Leucoencéphalite multifocale progressive
- Mycose endémique généralisée (histoplasmosse, coccidioidomycose)
- Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactériose atypique disséminée
- Septicémie à salmonella non typhi récurrente
- Tuberculose extrapulmonaire
- Lymphome malin
- Sarcome de Kaposi
- Encéphalopathie à VIH
- Leishmaniose américaine réactivée (méningo-encéphalite ou myocardite)
- Néphropathie symptomatique associée au VIH

ANNEXE 2

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES ARV

1. Avantages et inconvénients des ARV de la classe des INTI

INTI	Avantages	Inconvénients
AZT	- Peu de comprimés (2/jour) - Pas d'intolérance digestive - Formes combinées avec d'autres ARV	- Anémies parfois graves - Céphalées parfois sévères - Myopathies - Lipodystrophies
3TC	- Peu de comprimés (2/jour) - Excellente tolérance - Probabilité d'interactions métaboliques faible - Activité contre le virus de l'hépatite B - Formes combinées avec d'autres ARV	- Risque de résistance rapide en cas de mauvaise utilisation - Céphalées, insomnie. - Toux, symptômes au niveau nasal. - Troubles digestifs - Eruption cutanée, alopecie.
ABC	- Peu de comprimés (2/jour) - Peut être donné en une seule prise - Excellente tolérance long terme - Existence de formes combinées	- Risque de réaction d'hypersensibilité - Contre indiqué au stade d'insuffisance hépatique sévère - Risque infarctus du myocarde ?
TDF	- Peu de comprimés (1/jour) - Une seule prise (plutôt au repas) - Excellente tolérance long terme - Activité contre le virus de l'hépatite B	- Tubulopathies proximales et diminution progressive de la fonction rénale. - Diminution plus rapide de la densité minérale osseuse.
TAF	- Peu de comprimés (1/jour) - Pas de contraintes alimentaires - Option de première ligne entécavir ou TDF ne peuvent être utilisés (notamment en cas de résistance à l'entécavir, d'atteinte rénale, de risque osseux).	- Exacerbations spontanées de l'hépatite B chronique relativement fréquentes - Néphrotoxicité - Risque interactions médicamenteuses - Prise de poids - Pas de données chez nouveaux nés et nourrissons - Céphalées, troubles digestifs, rash, fatigue, arthralgies
Tous	Toxicité mitochondriale : neuropathie périphérique, myopathies, lipoatrophie, stéatose hépatique.	

2. Avantages et inconvénients des ARV de la classe des INNTI

INNTI	Avantages	Inconvénients
NVP	- Peu de comprimés (2/j) - Peut être donné en une seule prise - Excellente tolérance long terme	- Posologie progressive - Risque de réaction allergique cutanée - Risque d'hépatite allergique grave
EFV	- Peu de comprimés (1/j) - Une seule prise - Excellente tolérance long terme	- Effets secondaires neurologiques parfois très invalidants - A prendre à jeun
DOR	- Peu de comprimés (2/jour) - Peut être donné en une seule prise - Excellente tolérance long terme - Existence de formes combinées	- Risque de réaction d'hypersensibilité - Contre indiqué au stade insuffisance hépatique terminale

3. Avantages et inconvénients des ARV de la classe des IP

IP	Avantages	Inconvénients
LPV/r	- Puissance antivirale très importante	- Troubles digestifs très fréquents : diarrhées, inconfort digestif... - Troubles métaboliques (diabète, augmentation du cholestérol...) - Plusieurs cp et deux prises : 2cp x 2/jour
ATV	- Puissance antivirale très importante - Une seule prise par jour (2 atazanavir + 1 ritonavir) - Bonne tolérance métabolique, expose moins au risque de survenue de dyslipidémies, de lipodystrophies et d'insulinorésistance	- Hyperbilirubinémie indirecte (ictère chimique sans gravité) - Néphrolithiase voire insuffisance rénale - A prendre avec nourriture - Augmentation des saignements chez les patients hémophiles - ATV seul à ne pas utiliser chez la femme enceinte
DRV	- Bonne tolérance métabolique, expose moins au risque de survenue de dyslipidémies, de lipodystrophies et d'insulino-résistance	- Troubles digestifs minimes - Doit être associée au RTV
Tous	- Lorsque boostés par du RTV, les IP exposent à la survenue d'interactions médicamenteuses notamment avec la rifampicine - Possible augmentation du taux de lipides et de glucose sanguins	

4. Avantages et inconvénients des ARV de la classe des INI

INI	Avantages	Inconvénients
RAL	- Bonne tolérance - Peu d'interactions médicamenteuses	- Troubles neuropsychiatriques possibles - Gain de poids
DTG	- Bonne tolérance - Peu d'interactions médicamenteuses	- Troubles neuropsychiatriques possibles - Gain de poids

ANNEXE 3 : ARV RETENUS

ARV retenus	Famille ARV	Formulations / Dosages	Posologies recommandées	Effets Indésirables	Surveillance biologique
Zidovudine (AZT)	INTI (1987)	Cp : 300mg Gél : 100mg Sol. buvable : 10mg/ml	A : 300mg x 2/j E : 8mg/kg/ x 2/j 200mg/m ² / x 2j	Troubles digestifs ; Céphalées ; Acidose lactique ; Myalgies ; Toxicité hépato et hématologique (anémie ++)	NFS
Lamivudine (3TC)	INTI (1995)	Cp : 150mg et 300mg Sol. buvable : 10mg/ml	A : 150gm x 2/j ou 300mg / 1x/j E : 4 à 8mg/kg 2x/j	mêmes inconvénients INTI	NFS Bilan hépatique et Bilan renal
Abacavir (ABC)	INTI (1998)	Cp : 300mg Sol. buvable : 20mg/ml >3mois	A : 600mg/j E : 8mg/kg/X2/ ou 16mg/kg/j	Idem INTI + Hypersensibilité! (si HLAB-5701+) Troubles digestifs	NFS
Ténofovir DF (TDF)	INTI (2001)	Cp : 150 ,200 et 300mg(ne pas écraser ni couper les comprimés) Poudre : 40mg/1g (Yaourt ou compote)	A : 300mg/1x/j E : pas avant 2ans 8mg/kg/1x/j	Idem INTI Toxicité rénale (tubulopathie) Déminéralisation osseuse	NFS Bilan rénal Métabolisme phosphocalcique Bilan lipidique DMO
Ténofovir AF	INTI	Cp 25mg	A : 25 mg x1/j E : enfants de ≥ 6 ans et pesant ≥ 25kg -40kg : 15mg / j	Profil de sécurité plus intéressant aux plans rénal et osseux	NFS Bilan rénal Bilan hépatique Métabolisme phosphocalcique Bilan lipidique DMO

Névirapine NVP	INNTI (1996)	Sol. buvable : 10mg/ml	N-né : 6mg/kg/2x/j E : 200mg/m ² /j 2x/j (1mois à 8ans) > 8ans 150mg/m ² /2x/j	rash cutané (gravité possible), hépatite allergique	bilan hépatique NFS
Efavirenz EFV	INNTI (1998)	Cp : 600mg sécable Cp à 50mg Gél : 200mg (diluer dans jus pomme ou raisin)	A : 600mg/j E : 367mg/m ² /j 20 à 25mg/kg/j <5ans Pas avant 3ans	Insomnie, hallucinations, cauchemars, vertige (prise au coucher)	NFS CPK bilan hépatique
Doravirine DOR	INNTI	Cp : 100mg	A : 100mg/j E : non recommandé	céphalées, insomnie, troubles dépressifs ; rash ; hépatite	bilan hépatique NFS CPK Bilan lipidique et glycémique
Ritonavir (RTV)	IP	Cp : 100mg Sol. buvable : 80mg/ml Flacon de 240ml	Pour booster les IP A : 100mg E : 3mg/kg/j	troubles digestifs ++ ; rash	NFS CPK bilan hépatique bilan lipidique et glycémique
Lopinavir/r (LPV/r)	IP boosté par ritonavir	Cp : 200/50 Cp 100/25 Sol. buvable : 80mg/20mg/ ml	A : 2cp à 200/50 X2/j E : 230/m ² /2x/j 14j à 12mois : 300mg/m ² 2x/j C I chez prématuré. Si EFV ou NVP dose>500/125mg	troubles digestifs +++ céphalées ; at- teinte hépatique ; dyslipidémie ; prolongation du PR et/ou QT	NFS CPK bilan hépatique bilan lipidique et glycémique
Atazanavir (ATV) (ATV/r)	IP boosté	Cp : 150, 200, capsule à 300mg (à ne pas ouvrir) Sachet poudre 50mg (Pas de bioéquivalence entre les cp et la poudre) avec repas	A : 1cp/j 300mg + RTV 100mg/j ou 400 mg / j (sans RTV)	hyperbilirubinémie ++ subictère, troubles digestifs rash ; céphalées ; rare néphrolithiase (peu de dyslipidémie)	NFS CPK bilan hépatique bilan lipidique et glycémique
Darunavir (DRV) (DRV/r)	IP boosté	Cp : 75mg ; 150 600 et 800mg+ CP ritonavir à 100mg Sol. buvable : 100mg/ml ritonavir 80mg/ml	A : 600mg/100 x2 /j si pré-traité ; 800mg/100 si naïf d'ARV ou pré-traité mais sans aucune mutation au DRV E : pas avant 3ans 20mg/kg+3mg/kg en 2 prises par jour	dyslipidémie ; hyperglycémie troubles digestifs céphalées ; hépatite, allergie	NFS CPK bilan hépatique bilan lipidique glycémie

Raltégravir (RAL)	INI	Cp 400mg Cp 25mg, cp 100mg divi- sible à mâcher ou avaler granulés en sachet de 100mg à diluer dans 5ml d'eau	A: 400mg x 2 /j E> 4semaines de vie et sup à 3kg poids 6mg/kg/dose 2x/j	rash cutané (gravité possible), hépatite allergique	bilan hépatique NFS
Dolutégravir (DTV) (DTV/r)	INI	Cp : 50, 30, 25 et 10mg Cp dispersible 5, 10mg	A : 50mg /j si naïf d'INI ; 50 mg x 2/j si échec sous RAL E >30kg 35mg/j (essai en cours Pour enfant < 6ans)	rash insomnie, asthénie, céphalées, troubles dépressifs atteinte rénale	NFS bilan rénal

ANNEXE 4 :

INSTRUCTION 05 du 08 avril 2018 relative à la prise en charge de l'hépatite virale chronique C

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

08 AVR 2018

INSTRUCTION N° 05 DU 08 AVR 2018 RELATIVE A LA PRISE
EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE CHRONIQUE « C »

Destinataires

Mesdames et Messieurs les Directeurs de la Santé et de la Population de Wilaya : Tous

En communication à Mesdames et Messieurs les Directeurs des :

1. Etablissements Hospitaliers
2. Etablissements Hospitaliers Spécialisés
3. Etablissements Publics Hospitaliers
4. Etablissements Publics de Santé de Proximité

Messieurs les Directeurs Généraux des Centres Hospitalo-Universitaires : Tous
Monsieur le Directeur Général de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran

En complément aux instructions numéro 02 du 03 février 2016 et 09 du 17 Novembre 2016, relatives à la prise en charge des patients atteints d'hépatite virale chronique « C », un nouveau protocole thérapeutique de prise en charge basé sur l'association pan génotypique de deux antiviraux directs comprenant le SOFOSBUVIR et le DACLATASVIR est mis en place.

Ce traitement concerne tous les patients atteints d'hépatite virale chronique « C » quelque soit le stade de fibrose.

A cet effet, je vous demande :

- de mettre en œuvre les directives de cette instruction ;
- d'assurer la disponibilité de ces médicaments au niveau de l'ensemble de vos services référents ;
- de renseigner le canevas relatif à la prise en charge des malades atteints d'hépatite virale chronique « C » selon la fréquence arrêtée dans la présente instruction.

J'attache une attention particulière à l'exécution, au suivi et à l'évaluation de la mise en œuvre de ces directives au niveau local. Aussi, il vous est demandé de me tenir informé de toute difficulté rencontrée.

LE DIRECTEUR GENERAL

عن المدير العام للصحة والسكان وإصلاح المستشفيات
الأستاذة همت الحاج



ANNEXE 5 :

FIBROSCAN : SEUILS POUR LA DETECTION DES FIBROSES ET CIRRHOSES IMPORTANTES

Co-infection VIH/Hépatite C (selon les recommandations de l'EASL sur le traitement de l'hépatite C 2018 [1])

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>

Test	Stade de fibrose	Seuil (kPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Fibroscan	F3*	10	72	80	62	89
	F4*	13	72-77	85-90	42-56	95-98
APRI	F4	2	48	94	n.a.	n.a.
		1	77	75	n.a.	n.a.
Fib-4	F4	3.25	55	92	n.a.	n.a.
		1.45	90	58	n.a.	n.a.

*La distinction entre F3 et F4 est souvent imprécise et doit être interprétée dans le contexte clinique individuel

Co-infection VIH/Hépatite B [2], [3], [4]

2. Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-co-infected patients. *J Viral Hepat.* 2011;18(1):61-69

3. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B 2015

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1

4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.

<https://easl.eu/publication/management-of-hepatitis-b-virus-infection/>

Test	Stade de fibrose	Seuil (kPa)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Fibroscan	F3	7.6	85	87	77	92
	F4	9.4	92	94	79	98
APRI	F4	2	35	89	26	92
		1	65	75	22	95

ANNEXE 6 :

SCHEMAS DE BITHERAPIES EN INITIATION ET EN MAINTENANCE

1. Essais de bithérapies en initiation

Essai (n pts)	Réf	Bras allégé	Comparateur	Durée étude (semaines)	Efficacité virologique (%)
IP/r + 3 TC	11	LPV/r+3TC	LPV/r + 2 INTI	48	88% vs 83% (non-inférieur)
ANDES (145)	15	DRV/r+3TC	DRV/r+TDF/3TC	24	95 % vs 97% (non-inférieur)
NEAT 01(805)	20,50	DRV/r+RAL	LPV/r + 2 INTI	96	81 % vs 85 % (non-inférieur)
PADDLE (20)	21	DTG+3TC	-	48	90% de succès
ACTG 5353 (120)	22	DTG+3TC	-	48	90% de succès
GEMINI 1-2 (1400)	46	DTG+3TC	DTG + TDF/3TC	96	94 % vs 93 % (non-inférieur)

2. Essais de bithérapies en maintenance

Essai (n pts)	Réf	Bras allégé	Comparateur	Durée étude (semaines)	Efficacité virologique (%)
OLE (250)	78	LPV/r+3TC	LPV/r + 2 INTI	48	87.8% vs 86.6% (non-inférieur)
ATLAS-M (266)	17	ATV/r+3TC	ATV/r+TDF/3TC	48	90 % vs 98% (non-inférieur)
SALT (286)	16	ATV/r+3TC	ATV/r+TDF/3TC	96	74 % vs 74 % (non-inférieur)
DUAL (249)	45	DRV+3TC	DRV/r+TDF/3TC	48	89% vs 93% (non-inférieur)
SWORD 1-2 (1024)	12	DTG+RPV	Trithérapie	48	95% vs 95 % (non-inférieur)
LAMIDOL (104)	79	DTG+3TC	-	48	97% de succès

ANNEXE 7

CLASSIFICATION PEDIATRIQUE CLINIQUE (CDC 1994)

Classification N : Asymptomatique

Classification A : Symptômes mineurs

- lymphadénopathie
- hépato splénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récidivantes

Classification B : Symptômes modérés (liste non limitative)

- infection bactérienne
- pneumopathie interstitielle lymphoïde
- thrombopénie, anémie, neutropénie
- zona, candidose ou herpès buccal récidivant
- néphropathie
- cardiopathie
- léiomyosarcome

Classification C : Symptômes sévères

- infection opportuniste
- infections bactériennes sévères
- encéphalopathie
- lymphome ou cancer
- cachexie

CLASSIFICATION PEDIATRIQUE BIOLOGIQUE (CDC 1994)

Taux de CD4 (nombre absolu et pourcentage)			
	0-12 mois	1-5 ans	6-12 ans
Groupe 1 : absence de déficit immunitaire	>1500 (>25%)	>1000 (>25%)	>500 (>25%)
Groupe 2 : déficit modéré	750-1499 (15-24%)	500-1000 (15-24%)	200-499 (15-24%)
Groupe 3 : déficit sévère	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

ANNEXE 8

PROTOCOLE DE DESENSIBILISATION DU COTRIMOXAZOLE

A débiter 06 semaines après l'allergie

J1 :

- H0 (09h) : 0.1ml de SMZ-TM sirop
- H2 (11h) : 0.2ml de SMZ-TM sirop
- H4 (13h) : 0.5ml de SMZ-TM sirop
- H8 (17h) : 1ml de SMZ-TM sirop

J2 :

- H24 (09h) : 2ml de SMZ-TM sirop
- H30 (15h) : 4ml de SMZ-TM sirop
- H36 (21h) : 5ml de SMZ-TM sirop

J3 :

- SMZ-TM cp : 01 comp / jour

ANNEXE 9 :

MODALITES THERAPEUTIQUES ANTIRETROVIRALES

Indication	TAR	TPE	PrEP
	après confirmation du diagnostic de séropositivité	- après AELB (AES ou exposition sexuelle ou partage de matériel d'injection) - fonction du statut VIH de la personne source et du niveau de risque identifié	personnes séronégatives pour le VIH et à haut risque d'exposition pour le VIH (HSH)
Quand débiter le TAR ?	le plus tôt possible (≤ 7jours)	- le plus tôt possible (dans les 4 heures suivant AELB) - au maximum dans les 72 heures	avant toute relation sexuelle non protégée

Quelle combinaison ARV prescrire ?	trithérapie (2 INTI + 1 INI)	trithérapie (2 INTI + 1 INI) à adapter au(x) TAR reçu(s) par le patient source	personnes séronégatives pour le VIH et à haut risque d'exposition pour le VIH (HSH)
Pour quelle durée ?	« à vie »	28 jours	en continue ou à la demande
Quel suivi ?	tous les 3-6 mois	surveillance sérologique (VIH, VHB et VHC) pendant 03 mois [S2, S4 et M3]	tous les 1-3 mois (dépistage et traitement des IST)
Pour quel résultat ?	- état de santé amélioré - pas de transmission du VIH si CVP indétectable	prophylaxie de l'infection VIH mais pas des autres IST si accident exposition sexuelle	prophylaxie de l'infection VIH mais pas des autres IST
A la condition d'une ...	observance au TAR	observance au TAR	observance au TAR

ANNEXE 10 :

SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE CRITERES DE DIAGNOSTIC

- ☐ HIV positive
- ☐ Receiving HAART
- ☐ Decrease in HIV-1 RNA level from baseline
- ☐ Increase in CD4+ cells from baseline
- ☐ Clinical symptoms consistent with inflammatory process
- ☐ Clinical course not consistent with :
 - Expected course of previously diagnosed OI
 - Expected course of newly diagnosed OI
 - Drug toxicity

IRIS = diagnostic d'exclusion

Shelburne SA et al. Medicine (Baltimore) 2002 ; 81 : 213-27

ANNEXE 11 :

RISQUE DE TRANSMISSION DU VIH

Mode de transmission	Risque (%)	Intervalle de confiance
Parentéral		
Transfusion	92.5	89-96.1
Echange de seringues	0.63	0.41-0.92
Piqûre transcutanée	0.23	0-0.46
Sexuel		
Anal réceptif	1.38	1.12-1.86
Anal insertif	0.11	0.04-0.28
Pénis/vaginal réceptif	0.08	0.06-0.11
Pénis/vaginal insertif	0.04	0.01-0.14
Oral/sexuel réceptif	Bas	0-04
Oral /sexuel insertif	Bas	0-04
Vertical		
Transmission mère-enfant	22.6	17-29

AIDS 2014 28 : 1509-1519



BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. WHO recommends dolutegravir as a preferred HIV treatment HIV option in all populations? 22 July 2019.
2. Plan National Stratégique de lutte contre les IST/VIH/sida 2020-2024.DGPPS/MSPRH.
3. Directives nationales de prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH.DGPPS/MSPRH. Janvier 2017.
4. Youssoufi F.
Les facteurs génétiques de la variabilité interindividuelle de la réponse à l'infection par le VIH-1 : rôle des gènes du système HLA.
Doctorat National N° de thèse 05/19 CSVS Présentée et soutenue publiquement le : 03/10/2019.Maroc.
5. Tshikung ON, Buvelot H, Calmy A et Cavassini M.
Sida /VIH au temps du Covid-19 : rencontre de deux pandémies.
Rev Med Suisse 2021 ; 17 : 95-101.
6. Cohen M et al.
Antiretroviral treatment to prevent the sexual transmission of HIV-1: results from the HPTN 052 multinational randomized controlled ART.
Sixth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, abstract MOAX0102, 2011.
7. Alison J Rodger et al. for the PARTNER Study Group.
Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicentre, prospective, observational study.
Lancet. Vol 393. June 15, 2019.
8. D'Abbraccio M, Busto A, Marco M, Figoni M, Maddaloni A, Abrescia N.
Efficacy and Tolerability of Integrase Inhibitors in Antiretroviral - Naive Patients. - AIDS Rev. Juillet-septembre 2015 ; 17 (3) : 171-85.
9. Neel S.
Les inhibiteurs d'intégrase dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1.
Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie. Limoges. 2018.
10. Maliakkal A, Tseng A, and Walmsley S L.
Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy
J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jun 1;72(2) : 153-61.
11. Cahn P. et al.
Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection : 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial.
Lancet Infect Dis. 2014 Jul ; 14(7) : 572-80.
12. Llibre JM et al.
Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies
Lancet. 2018 ; 391:839-49.
13. Cahn P et al.
Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2) : week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.
Lancet. 2019; 393:143-55.
14. Van Wyk J. et al.
Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study .
Clin Infect Dis 2020 Jan 6.

15. Figueroa MI et al.
DRV/r/3TC /FDC for HIV-1 treatment naïve patients : week 48 results of the ANDES study.
CROI 2018, Abs. 489.
16. Perez-Molina JA et al.
Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial.
Lancet Infect Dis. 2015 Jul;15(7):775-84.
17. Di Giambenedetto S. et al.
Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M).
J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1163-1171.
18. Katlama C
Dual therapy combining raltegravir with etravirine maintains a high level of viral suppression over 96 weeks in long-term experienced HIV-infected individuals over 45 years on a PI-based regimen : results from the Phase II ANRS 163 ETRAL study.
J Antimicrob Chemother. 2019 Sep 1;74(9):2742-2751.
19. Reynes J. et al.
Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study.
AIDS Res Hum Retroviruses. 2013 Feb ; 29(2) : 256-65.
20. Bernardino JJ. et al.
Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial.
Lancet HIV. 2015 novembre; 2 (11) : e464-73.
21. Sued O, Patterson P, et al.
Dolutegravir + lamivudine as initial treatment in HIV-infected, antiretroviral naïve patients : first results of the Paddle trial.
15th European AIDS Conference, 21-24 October 2015, Barcelona, Spain. Abstract LBPS Abstract PS4/1.
22. Babafemi O Taiwo et al.
ACTG A5353 : A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA < 500000 Copies/mL.
Clin Infect Dis. 2018 Jun 1 ; 66(11) : 1689-1697.
23. Tang MW, Shafer R W.
HIV-1 antiretroviral resistance : scientific principles and clinical applications.
Drugs. 2012 Jun 18; 72(9) : e1-25.
24. Rapport Morlat. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.
Actualisation 2014 du rapport 2013.
25. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C.
Guide pratique des médicaments. Paris : Maloine. 2014.
26. Ray AS et al.
Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus.
Antiviral Res. 2016 january; Vol 125 : 63-70.
27. Margot NA, Liu Y, Miller MD, Callebaut C.
High resistance barrier to tenofovir alafenamide is driven by higher loading of tenofovir diphosphate into target cells compared to tenofovir disoproxil fumarate.
Antiviral Res. 2016 Aug ; 132 : 50-8.
28. Arribas JR et al.
Brief Report : Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF)

vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results
J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Jun 1;75(2) : 211-218.

29. Eron JJ et al.
A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients.
AIDS. 2018 Jul 17 ; 32(11) : 1431-1442.
30. Sauvage A-N et al.
Mise à jour sur le traitement du VIH : ténofovir alafénamide.
Rev Med Suisse 2016 ; volume 12. 1367-1369.32.
31. Mallon P, Brunet L, Hsu R, et al.
Weight gain before and after switch from TDF to TAF.
AIDS 2020 : 23rd International AIDS Conference Virtual. July 6-10, 2020. Abstract OAB0604.
32. Walensky RP et al.
F/TAF vs F/TDF for PrEP : how much is "better" worth?
Abstract 1089CB. CROI 2020.
33. Molina JM,
Étude DRIVE-FORWARD: DOR + 2 INTI vs DRV / r + 2 INTI
Lancet HIV 2018 ; 5:e211-20.
34. ENCORE1 Study Group
Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial.
Lancet. 2014 Apr 26; 383(9927):1474-1482.
35. Calmy A et al.
Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL) : week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon.
Lancet HIV. 2020 Oct ; 7(10) : e677-e687.
36. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group.
A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa.
N Engl J Med 2015 ; 373:808-22.
37. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al.
Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial.
Lancet Infectious Diseases. 2014 Apr; 14(4):281-90.
38. Rosen S et al.
Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit : The RapIT Randomized Controlled Trial.
PLoS Med. 2016 May 10;13(5):e1002015.
39. Raffi F et al.
Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial.
Lancet Infectious Diseases. 2013 Nov ; 13(11):927-35.
40. Bonaventura C et al.
Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study.
Lancet. 2014 Jun 28; 383 (9936):2222-31.
41. Walmsley SL et al.
Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection.
New Engl J of Med. 2013 Nov7; 369(19):1807-18.; Tebas P. AIDS 2015; 29:2459-64.

42. Tebas P et al.
Greater change in bone turnover markers for efavirenz / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir / lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults over 144 weeks.
AIDS. 2015 Nov 28 ; 29 (18) : 2459-64.
43. Aboud M et al.
Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING) : an open-label, non-inferiority, phase 3b trial.
Lancet Infect Dis. 2019 ; 19 : 253-264.
44. Bajema KL et al.
Changing Rates of Heavily Treatment Experienced Persons with HIV in the United States, 2000-2017.
Poster presented at : 10th IAS Conference on HIV Science ; July 21-24, 2019 ; Mexico City, Mexico.
45. Van Wyk J.
Durable Efficacy of Two-Drug Regimen (2DR) of Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults with HIV-1 Infection at 96 Weeks: Subgroup Analyses in the GEMINI Studies.
IDWeek 2019, Abs. 2842.
46. Orkin C et al.
Two-drug regimen of dolutegravir plus lamivudine (DTG + 3TC) is non-inferior to dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine (DTG + TDF/FTC) at 48 weeks in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection: subgroup analyses in the GEMINI studies. [Abstract TUAB0106LB]. 22nd International AIDS Conference; 2018 Jul 23-27; Amsterdam, Netherlands.
47. Underwood M et al.
HIV Replication at < 40c/mL for DTG+3TC vs DTG+TDF/FTC in the GEMINI-1 & 2 Studies.
CROI 2019 Abs 490.
48. Nickel K et al.
Comparative efficacy and safety of a combinaison therapy of dolutegravir and lamivudine vs 3-drug antiretroviral regimens in treatment-naïve HIV-1 infected patients at 96 weeks : a systematic review and network analysis.
23 nd International AIDSConference July-6-10, 2020, virtual.
49. Maggiolo F et al.
NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe).
J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1 ; 72(1) : 46-51.
50. Pulido F et al.
Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial.
Clin Infect Dis. 2017 Nov 29 ; 65(12) : 2112-2118.
51. Lambert-Niclot S et al.
Antiretroviral resistance at virological failure in the 001/ANRS 143 trial : raltegravir plus darunavir / ritonavir or tenofovir / emtricitabine plus darunavir / ritonavir as first-line ART.
J Antimicrob Chemother. 2016 Apr ; 71(4) : 1056-62.
52. Raffi F et al.
Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1 : 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial.
Lancet 2014 ; 384 : 1942-51.
53. Moore RD et al.
CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in

persons with sustained virologic suppression.
Clin Infect Dis 2007 Feb 1 ; 44 (3) : 441-6.

54. StrainMC et al.
Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1.
The Journal of Infectious Diseases, vol. 191, no 9, 1^{er} mai 2005, p. 1410-1418.
55. Peluso M.J et al.
Absence of cerebrospinal fluid signs of neuronal injury before and after immediate antiretroviral therapy in acute HIV infection.
The Journal of Infectious Diseases, vol. 212, no 11, 1^{er} décembre 2015, p. 1759-1767]
56. Brenner B.G et al.
High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection.
The Journal of Infectious Diseases, vol. 195, no 7, 1^{er} avril 2007, p. 951-959]
57. Berrey M.M et al.
Treatment of primary human immunodeficiency virus type 1 infection with potent antiretroviral therapy reduces frequency of rapid progression to AIDS.
The Journal of Infectious Diseases, vol. 183, no 10, 15 mai 2001, p. 1466-1475
58. Mandelbrot et al.
No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception
Clin Infect Dis 2015 Déc. 1 ; 61(11) : 1715-25.
59. Molina JM et al.
Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO.
J Int AIDS Soc. 2014 ; 17(4 Suppl 3) : 19490.
60. Viani RM et al.
Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents : 48-week results from IMPAACT P1093.
Pediatr Infect Dis J. 2015.
61. Saag MS et al.
Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults : 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA panel.
JAMA. 2018 ; 320 (4) : 379-396.
62. Hoy JF et al.
Zoledronic acid is superior to tenofovir disoproxil fumarate-switching for low bone mineral density in adults with HIV.
AIDS. 2018 ; 32(14) : 1967-1975.
63. The NAMSAL ANRS 12313 Study Group.
Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1.
N Engl J Med 2019 ; 381 : 816-26.
64. Mallon P, Brunet L, Hsu R, et al.
Weight gain before and after switch from TDF to TAF.
AIDS 2020 : 23rd International AIDS Conference Virtual. July 6-10, 2020. Abstract OAB0604.
65. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al.
Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV.
N Engl J Med. 2019; 381:803-815.
66. De Castro N.
Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients : a randomized open-label trial
Clin Infect Dis. 2009 Oct 15 ; 49(8) : 1259-67.
67. Gallien S.
Efficacy and safety of raltegravir in treatment-experienced HIV-1-infected patients switching from enfuvirtide-based regimens : 48 week results of the randomized EA-SIER ANRS 138 trial

- J. Antimicrob Chemother. 2011 Sep; 66(9):2099-106.
68. Silva EF et al.
Decreases in inflammatory and coagulation biomarkers levels in HIV-infected patients switching from enfuvirtide to raltegravir: ANRS 138 substudy
J Infect Dis. 2013 Sep ; 208 (6) : 892-7.
 69. Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P et al.
Simplification to rilpivirine / emtricitabine / tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants.
AIDS 2014 ; 28(3) : 335-44.
 70. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al.
Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients : the SPIRAL study.
AIDS 2010 ; 24(11) : 1697-707.
 71. Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L et al.
One-pill once-a-day HAART : a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects.
Patient Preference and Adherence 2010 ; 4 : 115-25.
 72. Bangsberg R, Ragland K, Monk A et al.
A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIVR homeless and marginally housed people.
AIDS 2010 ; 24 : 2835-40
 73. Manuel de lutte contre la tuberculose 2011
MSPRH.2011
 74. Instruction n° 24 du 14 janvier 2021 portant Directives relatives à la prise en charge des cas de tuberculose latente.
MSPRH/DGPPS.
 75. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing hiv infection march 2018.
 76. Molina JM et al.
Efficacy of on demand PrEP with TDF-FTC in the ANRS IPERGAY open-label extension study.
N Engl J Med 2015 ; 373 : 2237-2246.
 77. Mc Cormack S et al.
Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD) : effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial.
Lancet Vol 387 January 2, 2016 ; 53-60.
 78. Arribas JR. et al.
Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE) : a randomised, open-label, non-inferiority trial.
Lancet Infect Dis 2015 ; 2015 ; 15 : 785-920.
 79. Joly V et al.
Dolutegravir and lamivudine maintenance therapy in HIV-1 virologically suppressed patients: results of the ANRS 167 trial (LAMIDOL).
Antimicrob Chemother. 2019 Mar 1 ; 74(3) : 739-745.

Comité de rédaction

Pr Achour AMRANE
Pr Nassima BELABAS
Pr Fatma Zohra AISSAT
Dr Mohamed ZEROUAL
Dr Hakim SID MOHAND
Dr Samia HAMMADI

Liste des participants

Pr Salima BOUZEGHOUB : Microbiologiste
Pr Nadjet MOUFFOK : Infectiologue
Pr Malika AFIRI : Infectiologue
Pr Nassima ACHOUR : Infectiologue
Dr Fatma Zohra ZMIT : Infectiologue
Pr Nadia BOULAKEHAL : Infectiologue
Pr Nardjes TABET-DERRAZ : Infectiologue
Pr Amar AIT ALI SLIMANE : Infectiologue
Mme Amel BEN AMIRA : Représentante de la PCH
Pr Samia BENCHOUK : Infectiologue
Pr Fatma Zohra AISSAT : Infectiologue
Dr Mohamed ZEROUAL : Infectiologue
Pr Achour AMRANE : Infectiologue
Pr Nassima BELABAS : Infectiologue
Dr Mohamed YOUSFI : Infectiologue
Mme Nabila AYADI : Représentante de la Pharmacie du Ministère de la Santé
Dr Hakim SID MOHAND : Chef de programme IST/VIH/sida/DGPPS/MS
Dr Houria KHELIFI : Représentante de l'OMS Algérie
Mr Adel ZEDDAM : Directeur de l'ONUSIDA Algérie
Dr Samia HAMMADI : Directrice de prévention des Maladies transmissibles /MS



Edition 2023