



UE / ENSEIGNANT : UE 20 Agent infectieux et hygiène / PAYAN

DATE : 1/10/2023

GROUPE: Noa CHEREL, Léonie GASTRIN

REMARQUES : Nouveau cours OSCOUR

CV = Charge virale

VHB = hépatite B et VHC = hépatite C

ARV = Antirétroviraux

Virus de l'immunodéficience humaine

I- Aspects virologiques	2
1) VIH : Données virologiques	
2) 3 gènes majeurs	
3) Entrée du VIH dans la cellule cible	
II- Epidémiologie et modes de transmission	3
1) Un peu d'histoire	
2) Données épidémiologiques	
3) Variabilité du VIH	
4) Mode de transmission du VIH	
5) Prévention de la transmission sexuelle	
6) Prévention à base d'antirétroviraux	
7) Transmission mère - enfant	
III - Evolution clinique	5
1) Histoire naturelle de l'infection	
2) Evolution de l'infection	
3) Phase chronique	
4) Vers le stade SIDA	
IV - Diagnostic virologique	
1) Rappel : fenêtre virologique et sérologique	
2) Diagnostic virologique	
3) Dépistage	
4) Diagnostic chez le nouveau-né d'une mère infectée par le VIH	
V - Suivi virologique de l'infection	7
VI - Traitement antirétroviral	
1) Instauration d'un traitement antirétroviral	
2) Cibles du VIH et cibles des antirétroviraux	
3) Bénéfices du ttt antirétroviral	
4) Limites du ttt antirétroviral	
5) Résistances : origines - définitions	
6) Où le VIH persiste-t-il ?	
VII - VIH et AES	
1) Suivi virologique après une exposition au VIH	
2) En 2024	
3) Infection à VIH : points clés	

Objectifs nationaux pour les EDNs (Rappel de la prof)

N°165. Infections à VIH

- Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH
- Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH
- Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat
- Reconnaître une primo infection par le VIH
- Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH
- Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH
- Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance
- Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge

I. Aspects virologiques

Il existe 4 grandes situations diagnostiques que l'on doit retenir :

- Pendant la phase chronique
- En dehors d'une date de contamination connu au moment de la primo infection (c'est à ce moment que la charge virale est très élevée et que le risque de transmission est le plus fort)
- Dans les contextes d'urgence
- Chez le nouveau-né pour une mère séropositive au VIH

Le VIH fait partie de la famille des *Retroviridae*. On distingue deux types : le **VIH 1** (le plus courant) et le **VIH 2** (majoritairement en Afrique de l'ouest).

1) VIH : Données virologiques

Le VIH est un rétrovirus constitué de 2 molécules d'ARN monocaténaire, de charge positive.

Il a deux particularités :

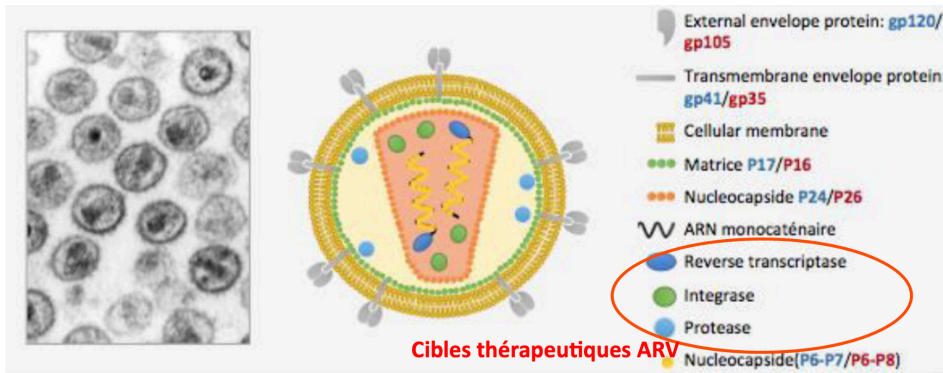
- Rétrotranscription : ARN => ADN
- Intégration dans le génome de la cellule hôte : provirus

Au niveau de sa structure on retrouve une **enveloppe** qui porte à sa surface des déterminants antigéniques tel que la glycoprotéine GP120 afin de permettre au virus d'entrer dans sa cellule cible et d'être reconnu par les tests diagnostiques de dépistage.

On retrouve également des **enzymes** qui constituent la cible thérapeutique antirétrovirale. Il y'a principalement :

- reverse transcriptase qui transforme son ARN en ADN. Une fois en ADN, le virus peut ainsi s'intégrer dans la cellule hôte. On parle alors de **provirus**.
- l'intégrase qui permet au virus de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte
- protéase qui assure la maturation des différentes protéines du virus.

La nucléocapside a une grande importance. C'est une structure protéique qui porte **l'antigène P24 +++**, très important pour le diagnostic notamment en primo-infection.



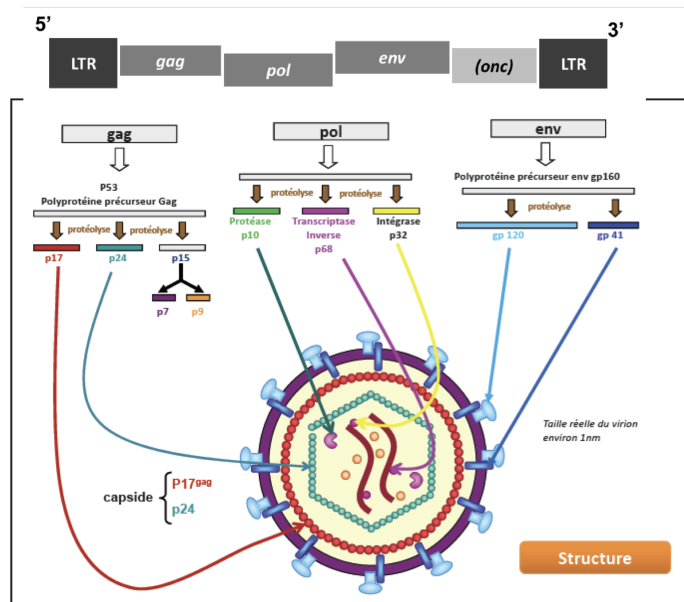
2) 3 gènes majeurs

En ce qui concerne le génome du VIH, il y'a 3 gènes important à retenir :

- **gag** : il porte toutes les protéines structurales du virus dont la protéine de capsid portant l'antigène P24
- **pol** : il code pour des protéines enzymatiques permettant la réplication du virus => cible de la thérapie antivirale
- **env** : il porte les glycoprotéines GP120 et GP41 qui sont impliquées dans l'entrée du virus dans la cellule. Il est également la cible de certains TTT.

(on aborde pas les protéines régulatrices)

La particule virale n'est pas de l'ARN double brin. Les deux brins sont indépendants. c'est comme si c'était un cellule diploïde.

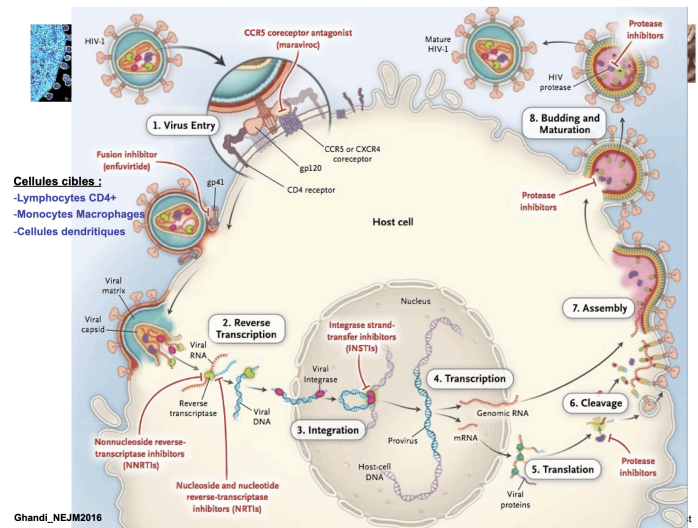
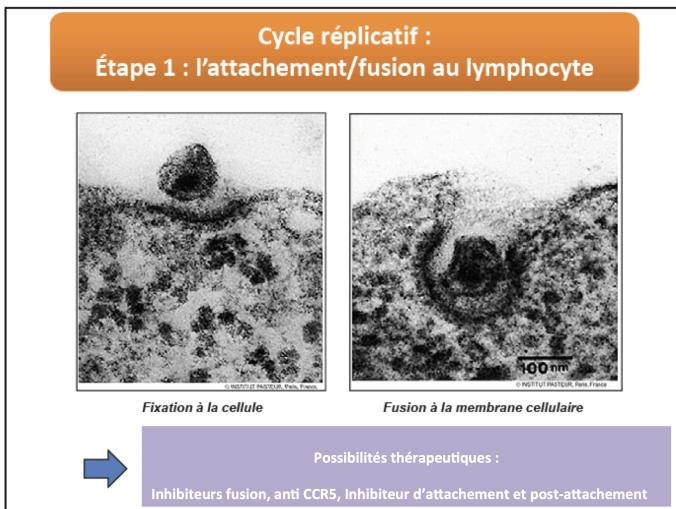


3) Entrée du VIH dans la cellule cible

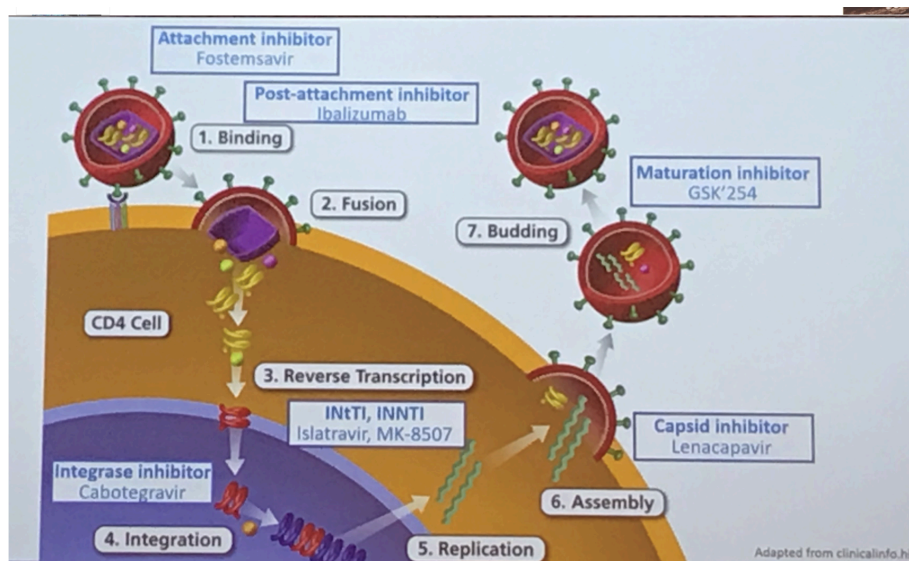
On observe sur cette image une photo au microscope électronique qui montre l'entrée du virus dans la cellule cible. Les cellules cibles sont les lymphocytes CD4 majoritairement, les monocytes/macrophages ainsi que les cellules dendritiques.

Les étapes du cycle réplcatif sont :

- 1) **Fusion** de la membrane virale avec la membrane cellulaire notamment grâce à la GP41. Les corécepteurs participent aussi à l'entrée du virus dans la cellule.
- 2) **Décapsidation** : la structure protéique va être détruite et l'acide nucléique va entrer dans le noyau pour y être intégré. (reverse transcription)
- 3) **Bourgeonnement** de la membrane cellulaire pour permettre la libération de nouveaux virus dans le milieu extérieur. Ces nouveaux virus deviendront mature grâce à la protéase.



Parmi les nouveaux rétroviraux en 2024, on retrouve une action plus précise au niveau du récepteur CD4 (on parle de molécule qui inhibe l'attachement du virus a la cellule). Il y'a également les inhibiteurs de capsid qui vont inhiber la décapsidation à différents niveaux du cycle viral.



II. Epidémiologie et modes de transmission

1) Un peu d'histoire

- juin 1981 (USA) : augmentation inexplicable de la fréquence de cas de Pneumocystoses pulmonaires et de sarcomes de Kaposi = 1ères manifestations cliniques de l'épidémie de SIDA
- 1983 : identification du VIH1 (Pr. Montagnier)
- 1985 : identification du VIH2 (Pr. Montagnier)
- le VIH1 serait apparu avant le déclenchement de l'épidémie de SIDA

Prix nobel en 2008

Attention à bien faire la différence entre le VIH et le SIDA

VIH = Virus d'immunodéficience Humaine

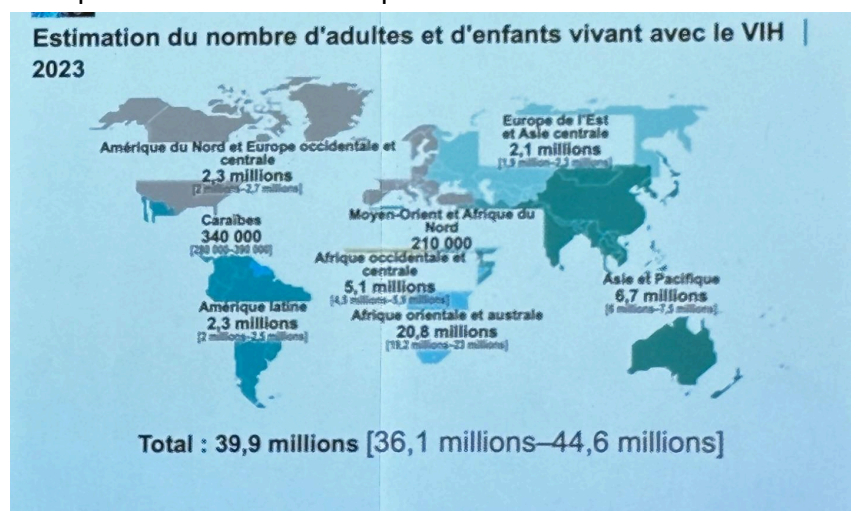
SIDA = Syndrome immuno déficience acquise

2) Données épidémiologiques

D'après les dernières données recueillies en 2023, on est arrivé à

- 39,9 millions d'infections dans le monde.
- 1,3 millions de nouvelles infections au VIH
- 630 000 décès dus au SIDA

Les continents les plus touchés sont l'Afrique et l'Asie ++



Données épidémiologiques

Au niveau mondial, on a 39,9 millions de personnes infectées par le VIH, on parle de pandémie. Au niveau de la répartition on est quasiment à 50/50, les femmes et les filles représentaient environ 44% des nouvelles infections en 2023.

On considère que les régions où l'augmentation est la plus forte sont l'Asie centrale et l'Europe de l'Est en 2022, et les régions les plus touchées sont : Afrique de l'Est et Australe

> Afrique de l'Ouest et Centrale > Asie de l'Est et du Pacifique > Amérique Latine et les Caraïbes > Asie du Sud

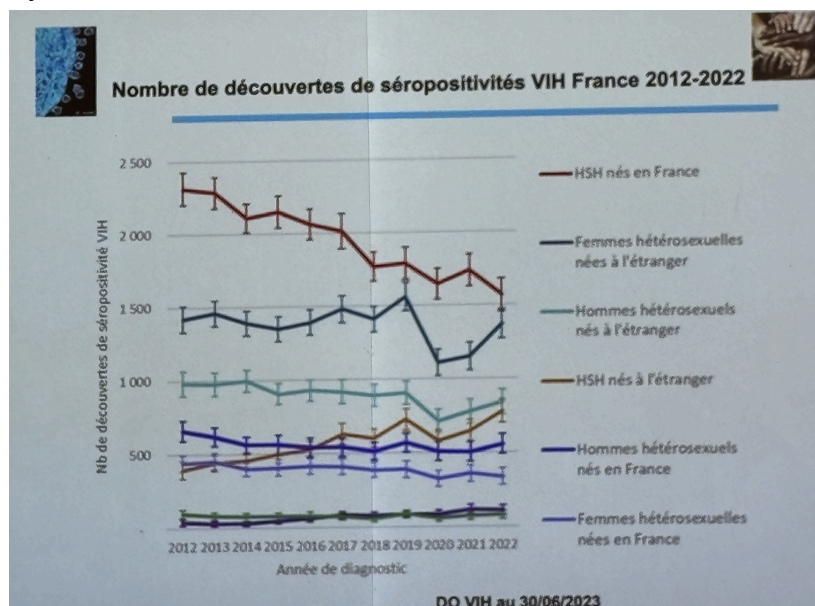
En France, on recense 200 000 personnes vivant avec le VIH et parmi elles, on estime que **30 000 personnes ignorent leur statut** (*dépistez-vous !!*)

Le diagnostic des nouveaux cas est tardif, près de **29% des nouveaux diagnostics ont des CD4 < 200/mm³**

En 2022, on recense 4200 à 5700 découvertes de séropositivité (majorité de personnes nées à l'étranger, 54% hétéro, 41 HSH, 2% trans, 1% UDI)

- Infections récentes
- Découvertes lors de primo-infection : 21% HSH

HSH : Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes



(désolée la prof veut pas nous mettre le diapo sur moodle)

3) Variabilité du VIH

L'origine de la variabilité provient :

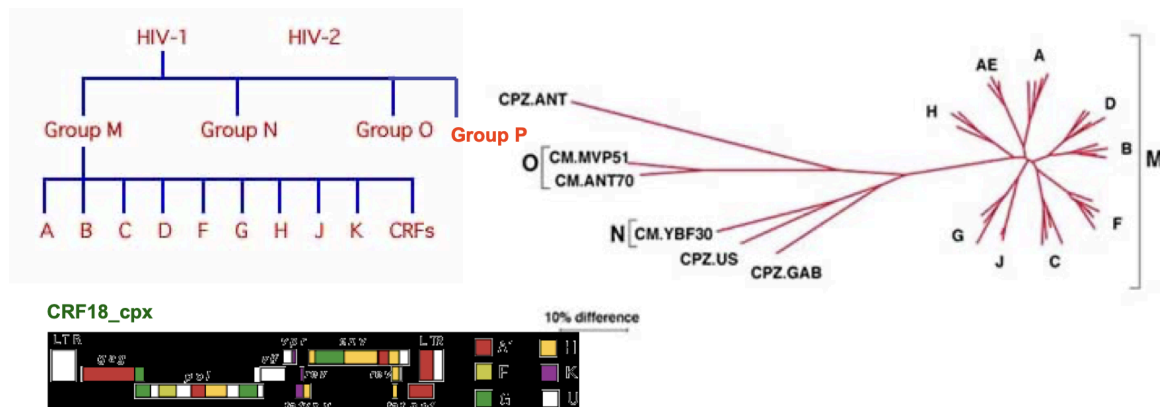
- **Forte capacité répliquative** du VIH (production 10¹⁰ virions/2j)
- **Revers Transcriptase** sans activité 3'-5' correctrice (elle fait des erreurs qui ne sont pas corrigées provoquant une accumulation d'erreurs) (10⁻⁴ erreur/cycle)
- **1 mutation / génome néosynthétisé**

Nous avons donc la création de nouveaux virus, proches les uns des autres. Les mutations du virus vont avoir une incidence sur la résistance aux TTT antivirales.

La classification du VIH :

- VIH 1 (Majoritaire) constitué de 4 groupes (M, N, O et P). Au sein du groupe M on a une grande diversité avec des sous-types et des formes recombinantes circulantes CRF (virus qui vient des migrants). Le groupe P a été identifié chez les gorilles (très peu de cas dans le monde)
- VIH 2

En gros ce qu'il faut comprendre c'est que y'a plusieurs VIH donc si un jour t'en chope un ça t'empêchera pas de pas les cumuler comme des cartes pokémon (#pascool)

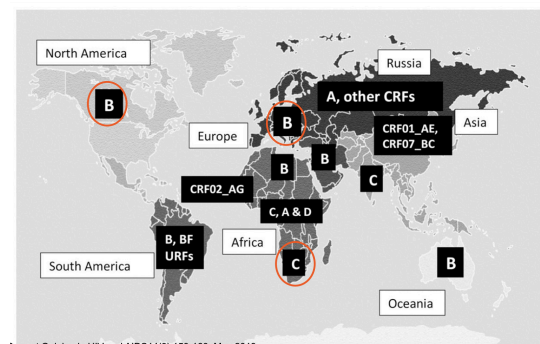


Le VIH1 est originaire du chimpanzé et le VIH2 du mangabey.

CRF 18 : on peut reconnaître le génome du VIH avec les 3 gènes principaux et à chaque couleur correspond à un sous types différents. C'est un virus issu de recombinaisons, suite à des infections multiples avec des virus différents.

Distribution mondiale des sous-types et CRF du VIH

- Sous-type B majoritaire en Amérique du Nord et Europe de l'Est
- Sous type C majoritaire en Afrique du Sud



4) Modes de transmissions du VIH

Voie sexuelle : mode principal de contamination (liquide séminal, sperme, sécrétions cervico-vaginales) :

- 50 à 60% dans pays développés
- 90 % dans les pays en voie de développement

Rapports sexuels homo ou hétérosexuels

- ++ si partenaires multiples, lésions génitales érosives
- Risque : anal réceptif > anal inserti > vaginal réceptif > vaginal inserti > fellation réceptive

Voie sanguine :

- Transfusion sang infecté et dérivés : risque quasi nul depuis dépistage obligatoires dons du sang et organes (sérologies + tests moléculaires)
- Toxicomanie intraveineuse (0,67 %)

- AES (0,34 %), fonction de la charge virale plasmatique et nature de l'exposition
Contamination professionnelle des soignants par piqûre accidentelle : **0,3%**
risque de 30% ; 3% ; 0,3% respectivement pour VHB, VHC, VIH

Mère - enfant : périnatale +++ ou si PI pendant la grossesse

- en fin de grossesse (1/3) et à l'accouchement (2/3)
- Allaitement

Pas de transmission par la salive ni par les insectes hématophages

Risque de transmission du VIH :

Mode de transmission	Risque (%)	Intervalle de confiance
Parentéral		
Transfusion	92.5	89 – 96.1
Echange de seringue	0.63	0.41 – 0.92
Piqûre transcutanée	0.23	0 – 0.46
Sexuel		
Anal réceptif	1.38	1.02 – 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 – 0.04
Oral/sexuel insertif	Bas	0 – 0.04
Vertical		
Transmission mère-enfant	22.6	17 – 29

5) Prévention de la transmission sexuelle

- Incitation aux **modifications de comportements** : campagnes d'information, **CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic)**, planning familial...
- **Diminution du risque** : préservatifs, TTT des IST, circoncision, microbicides, TTT antirétroviral pré et post-exposition
- Le **TTT ARV** du partenaire VIH+ permet une réduction majeure du risque de transmission dans un couple sérodiscordant

6) Prévention à base d'antirétroviraux

- TasP (treat as prevention) : rendre la charge virale indétectable
- TPE : traitement post exposition devant tout risque de transmission
- PrEP : Prophylaxie post exposition
- PTME : Prévention transmission mère enfant

Traitement préventif post exposition

Risque et nature de l'exposition	Partenaire source vivant avec le VIH, CV détectable	Partenaire source vivant avec le VIH, CV < 50 copies/ml et TRAV ≥ 6 mois
Rapport anal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport anal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal réceptif	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport vaginal insertif	TPE recommandé	TPE non recommandé
Rapport oro-génitaux	TPE non recommandé*	TPE non recommandé

* En cas de fellation réceptive avec charge virale > 1000 copies/ml, documentée chez le partenaire source, un TPE est à discuter au cas par cas

TTT des personnes vivants avec le VIH = TasP

Pas de transmission sexuelle en cas de charge virale indétectable. Aucune transmission décrite dans les études prospectives sur plusieurs milliers de couples sérodifférents

Pas de transmission = ZÉRO risque
Indétectable = intransmissible

Il n'y a pas de transmission du virus en cas de charge virale indétectable.

La PrEP

La PrEP protège seulement contre le VIH et non les autres IST. Elle réduit le risque de 90% et peut être prise en continu ou discontinu

Actuellement on utilise une combinaison ténofovir-emtricitabine (TDF/FTC, Truvada)

- En 2023 : Cabotégravir IM tous les 2 mois

Ne protège que contre le VIH (et le VHB avec TDF/FTC)

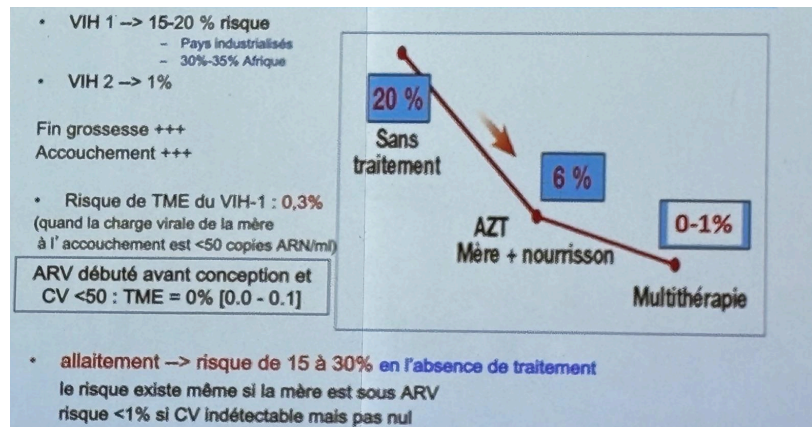
VHB : peut être traité par le ténoFTC et la c'est un ttt commun au VIH et VHB

La PrEP est très efficace avec une réduction de risque de 90%.

Ses modalités de prises sont continues ou discontinues (la prof ne donne pas plus de détails sur les modalités de prises). On note juste que les modalités sont en fonction de la sexualité, la préférence du patient ainsi que le contexte.

Depuis juin 2021, ce traitement de PrEP peut être prescrit et suivi par tout médecin.

7) VIH transmission mère - enfant



Le risque de transmission du VIH 1 est de 15-20%, alors que pour le VIH 2 il est de 1%. Ce risque est principalement présent en fin de grossesse et lors de l'accouchement. Le risque de transmission mère-enfant est de **0,3%**.

Quand la maman prend un TTT antiviral et que la charge virale < 50 copies (charge virale indétectable), il y'a un risque de 0% transmission à l'enfant.

Lors de l'allaitement le risque est de 7 à 14-24% et le risque existe même si la mère est sous ARV

Important de faire comprendre qu'embrasser ne transmet pas le VIH ni le serrage de main !

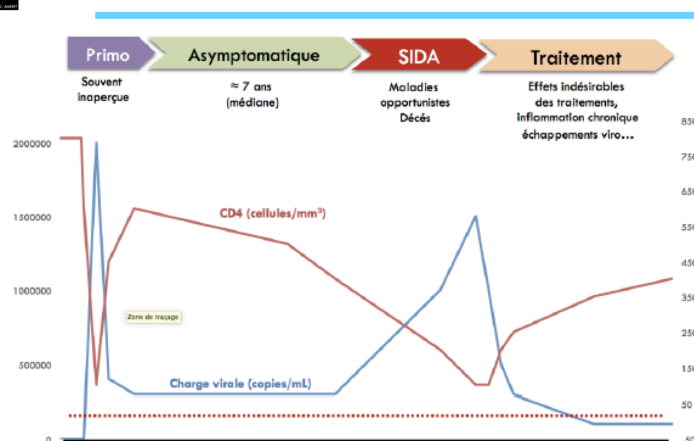
III. Evolution clinique

1) Histoire naturelle de l'infection

Primo infection : la charge virale est très importante et le risque de transmission est très élevé.

Phase asymptomatique / chronique (elle dure environ 7 ans) : le virus est bien présent, il est non bruyant mais progressivement les cellules notamment les LCD4 chutent. La transmission est possible à ce stade. Attention on ne parle pas latence pour les virus !

SIDA : les LCD4 atteignent un seuil qui est < **200 CD4/mm³**. Pour contrer cette perte il y'a une production de nouvelles cellules pour lutter contre le virus. Des maladies opportunistes apparaissent.



2) Evolution de l'infection

1. Après contamination
 - Pas de diagnostic sanguin immédiat
 - ARN VIH détectable à partir du 10^{ème} jour = charge virale plasmatique
2. Primo-infection
 - Virémie élevée = jusqu'à 10⁶ copies/mL
 - Asymptomatique dans 20 à 30% cas
 - Signes cliniques les plus fréquents : syndrome pseudogrippal et/ ou mononucléosique
 - Autres signes
 - Clinique : rash cutané, diarrhée, fièvre, myalgies, pharyngite
 - Biologie : CD4/CD8 < 1
 - Hyperlymphocytose, leucopénie, thrombopénie - Augmentation des transaminases
 - Disparition des symptômes en 1 mois

« Correspond à une phase de réplication intense et de dissémination dans les différentes cellules cibles »

3) Phase chronique

C'est la phase la + longue : une dizaine d'années mais **ce n'est pas une période d'infection virale latente.**

Le patient est peu ou pas symptomatique mais le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial et la **virémie n'est pas supprimée.**

La réponse immune anti-VIH arrive à maîtriser l'infection mais la **transmission** au partenaire sexuel, ou par transfusion ou échange de seringue est **possible.**

4) Vers le stade SIDA

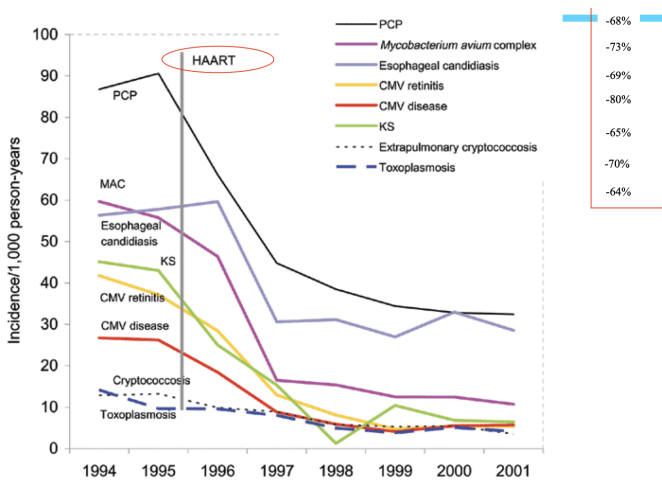
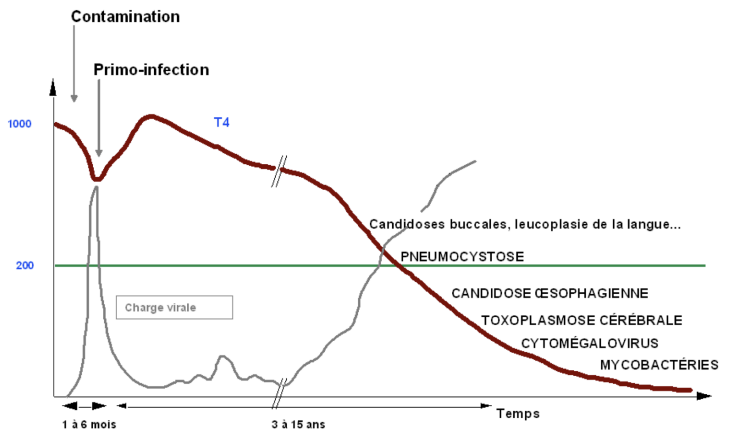
L'organisme infecté tente de détruire le virus :

- Destruction par des anticorps d'une partie des CD4 infectés
- Fabrication de quantités importantes de nouveaux CD4 pour remplacer les CD4 détruits

L'activité virale est supérieure au renouvellement des CD4. Nous avons donc un nombre de CD4 insuffisant pour un bon fonctionnement du système immunitaire.

Le stade SIDA est atteint quand le patient présente une infection opportuniste

Evolution naturelle - manifestations cliniques



Incidence des infection opportuniste depuis 1994

Principales complications non infectieuses associées au VIH

	Type de cancer	Diagnostic	Dépistage
Cancers classant Sida	Lymphome malin non hodgkinien	Altération de l'état général fébrile Syndrome tumoral	Examen clinique régulier Pas de dépistage spécifique
	Maladie de Kaposi	Nodules infiltrés, violacés Lésions cutanéomuqueuses sont les plus fréquentes	Examen clinique régulier Pas de dépistage spécifique
	Cancer du col de l'utérus		Frottis cervical annuel et coloscopie à la moindre anomalie décelée.
Cancer non classant sida (Liste non exhaustive)	Cancer du canal anal		Examen proctologique annuel chez les patients homosexuels masculins ou tout patient avec antécédent de condylomes anogénitaux et chez les femmes avec dysplasie ou cancer du col de l'utérus
	Hépatocarcinome	Co-infection par VHC ou VHB Cirrhose	Echographie hépatique semestrielle associé à un dosage de l'alpha foetoprotéine

IV. Diagnostic virologique

1) Rappel : fenêtre virologique et sérologique - À bien connaître ++

Fenêtre virologique :

C'est la période post-contamination pendant laquelle la présence du virus ne peut pas être mise en évidence = **8-10 premiers jours**

Fenêtre sérologique :

C'est la période post-contamination pendant laquelle les anticorps anti-VIH ne sont pas détectés = **les 3 premières semaines**

2) Diagnostic virologique

Le dépistage de l'infection (à VIH-1 et 2) est :

- volontaire, mais largement proposé
- Gratuit
- Toujours **prescrit** par un médecin, généraliste, spécialiste, ou travaillant dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic (**CeGGID**) des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des IST **obligatoire pour les dons** du sang, d'organes, de tissus ou de sperme.

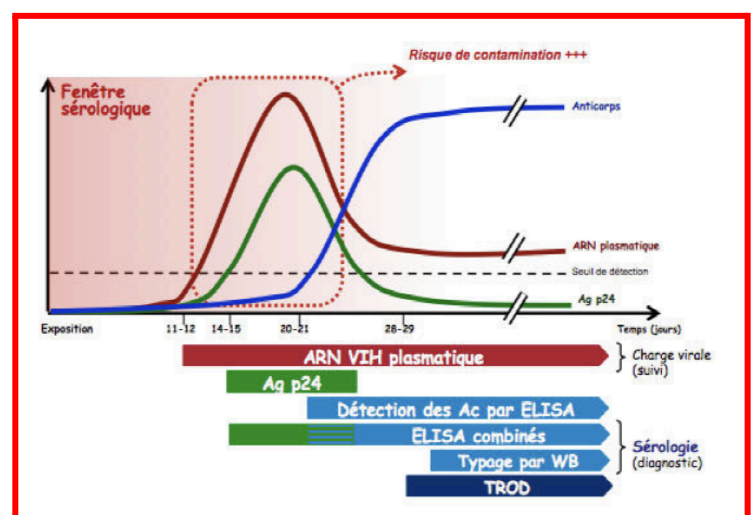
4 grandes situations diagnostiques :

- ❖ Pendant la phase chronique en dehors d'une date de contamination connue (situation la plus fréquente)
- ❖ Au moment de la primo-infection
- ❖ Dans les contextes d'urgence
- ❖ Chez le nouveau-né de mère infectée par le VIH
- ❖

Chronologie de l'apparition des différents marqueurs de l'infection par le VIH :

Il faut bien retenir la cinétique des marqueurs de l'infection pour connaître l'évolution de la maladie. Les principaux marqueurs sont :

- ARN viral ++
- l'antigène P24++ pour dater l'infection et signer la positivité de l'infection



Il y'a également la détection des anticorps par ELISA

3) Dépistage

Le dépistage est un diagnostic indirect. C'est une sérologie qui repose sur **un seul test immunologique ELISA mixte et combiné**. On met en évidence dans le sang des Ac induits par la présence du VIH.

→ Tests combinés : ELISA pour la détection des **Ac** et **Ag p24**

Il faut obtenir l'accord du patient et garder les résultats confidentiels

Comment affirmer l'infection ?

- **Diagnostic sérologique** par **1 technique ELISA mixte (VIH 1 et VIH 2) combinée Ac anti VIH 1 et VIH 2 et Ag p24**

Si le dépistage est positif ou douteux on réalise un teste de confirmation

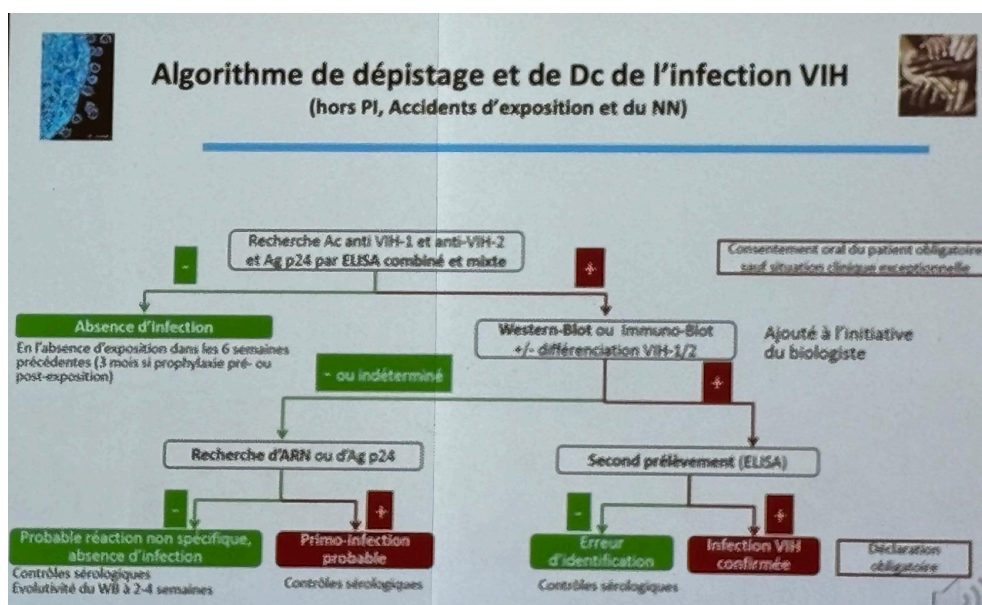
Si le test de confirmation est positif il faut faire un second prélèvement sur lequel on réalise un test de dépistage (pour éliminer les erreurs accidentelles)

- **Test de confirmation** qui précise la **spécificité** des Ac anti VIH sériques (Western blot, immunoblot). Il est plus sensible et spécifique que le test ELISA

À connaître ++

Test de confirmation:

Ces tests de confirmation sont soit un Western blot soit un immunoblot. Pour considérer ce test positif il faut au moins **deux Ag dirigés contre une protéine d'enveloppe (Gp160, Gp120, Gp41)** et au moins **un Ac anti protéine interne du VIH (p55, p24, p17)** ou une **protéine enzymatique (p68, p51, p34)**.



Diagnostic dans un contexte d'urgence

Contexte d'urgence :

- Accident d'exposition viral sanguin ou sexuel (AES) chez le patient source uniquement
- Femme enceinte en cours de travail, non suivi durant la grossesse
- Situations cliniques graves pouvant inaugurer un SIDA (hospitalisation en réanimation)

Tests Rapides à Orientation Diagnostique (TROD) (conditions d'utilisation : arrêtés du 9/11/10 et du 15/06/13)

- Résultats en 10 à 30 minutes selon le TROD
- Réalisable dans les services des urgences, de maternité, en dépistage communautaire ou dans des structures associatives
- Sensibilités moindres que les tests ELISA pour détecter les infections récentes (datant de moins de 3 mois)
- Confirmation par un test ELISA mixte de 4^{ème} génération (quel que soit le résultat du TROD)
- Permet la mise en place du traitement post-exposition dans les 4h dans le contexte d'AES

Disponibilité **d'autotests vendus en Pharmacie** présentant les mêmes caractéristiques qu'un TROD et avec les mêmes limites concernant la mauvaise détection des infections récentes (mise en garde par rapport à la qualité des autotests vendus sur Internet, nécessité d'un marquage CE)

Test d'orientation diagnostique (TROD) :

Si le résultat est + il faut faire un test ELISA combiné ainsi qu'un test de confirmation pour affirmer le diagnostic

Les Ac anti VIH 1 et 2 sont retrouvés dans le sang total, le sérum ou la plasma.

Pour les situations d'urgence pour décision de prescription d'un TTT antirétroviral préventif :

- AES professionnel : détermination du statut sérologique du sujet source
- Accident d'exposition sexuelle : détermination du statut sérologique des deux partenaires
- Accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique VIH inconnu ou ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse
- Urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice

Attention, en primo-infection les faux négatifs sont possibles car les Ac ne sont pas encore présents ! (sensibilité < tests combinés)

Diagnostic direct :

= détection du virus ou de l'un de ses constituants

On va rechercher :

- **Ag p24** : utile pour le diagnostic précoce lors PI ou si sérologie douteuse détectable 10-15 jours environ après la contamination
- **ARN viral** : par RT-PCR ou ADN proviral : par PCR (8 jours post-contamination => utile chez l'enfant d'une mère infectée ou si sérologie douteuse)

- **culture des lymphocytes** sanguins du patients (diagnostic chez le nouveau-né de mère VIH+)

Grossesse :

Obligation de proposer systématiquement à toute femme enceinte le dépistage du VIH, qui ne sera réalisé qu'avec son consentement.

Le groupe d'experts recommande (AIIa) :

- de proposer un **contrôle sérologique** à la consultation du **6e mois** de grossesse aux femmes séronégatives exposées à un risque viral, (partenaire séropositif ou de statut inconnu pour le VIH)
- de proposer un **test rapide** chez toute femme enceinte dont le statut VIH est inconnu à l'arrivée en salle de travail
- de proposer un **test de dépistage VIH à tous les futurs pères** à l'examen du 4ème mois

4) Diagnostic chez le nouveau-né d'une mère infectée par le VIH

La **sérologie VIH est inutile jusqu'à 18 mois** car les Ac ne sont pas présents à cause d'une immaturité immunitaire. Il y'a un passage des IgG maternelles à travers la barrière placentaire puis disparition complète des Ac maternels à 18 mois.

Mais il existe des solutions. On va rechercher le virus par **biologie moléculaire** en recherchant son ADN proviral ou ARN à différentes périodes de la vie :

- À naissance (J0-J3), M1, M3, M6
- Si un TTT préventif de la transmission mère-enfant a été mis en place pendant la grossesse, on considère que l'enfant n'est pas infecté par le VIH si 2 prélèvements successifs sont négatifs après l'arrêt du traitement

V. Suivi virologique de l'infection

1) Suivi de l'infection VIH

2 paramètres majeurs

- **Charge virale plasmatique (CV)** : évalue la réplication virale
copies ARN VIH/ml
Facteur pronostique majeur +++ (c'est le reflet de la vitesse d'évolution + la CV est élevée + les CD4 vont baisser vite)
- **Taux de lymphocytes T CD4** : évalue le déficit immunitaire
nombre de cellules T CD4 / mm³ de sang
(individu sain : 500 – 1500 cellules / mm³, D4/CD8>1)
<200 cellules/mm³ : risque d'infections opportunistes plus élevé

Les objectifs majeurs du traitement ARV sont d'atteindre et maintenir une **charge virale indétectable** (<50 copies/ml) et un chiffre de **lymphocyte CD4 >500/mm³**.

Monitoring de la charge virale VIH :

En parallèle d'un suivi immunologique **CD4**

Mesure la qualité du génome viral dans le plasma (expression en copies/ml et log copies/ml d'ARN VIH)

En moyenne CV initiale est autour de 100 000 copies/ml (5 logcopies/ml)

Patient traité

- à la mise sous ttt ARVs (1ere ligne)
 - CV à J0 (en parallèle du génotype)
 - Contrôle à 1 mois : baisse de CV attendue = env 1l og
 - Contrôle à 3 mois, 6 mois (indétectabilité de la CV)
 - Contrôle 3 à 4 fois par an en fonction du reste du bilan
- Si CV détectable au cours du suivi
 - Jamais indétectable : revoir observance, PK, puissance association ARVs
 - Blip : rebond de CV lors d'un contrôle puis indétectabilité, faire un contrôle pour affirmer l'échappement
- Echappement virologique (2CV de suite > 50 cp/ml, 1.3 logCp/ml) : génotype et discussion nouvelle thérapeutique

VI. Traitement antirétroviral

1) Instauration d'un traitement antirétroviral

- Toute personne vivant avec le VIH
- Le plus tôt possible par rapport au dépistage
- Avec une trithérapie basée sur deux analogues nucléosidique + un 3ème agent

Si infections opportunistes

- Traiter d'abord les infections opportunistes
- Début du TTT ARV 15 jours après découverte de la séropositivité si immunodépression sévère (en cas de syndrome de reconstitution immunitaire)

2) Cibles du VIH et cibles des antirétroviraux

En général c'est une trithérapie en un comprimé qui est mise en place avec notamment les inhibiteurs de la reverse transcriptase ainsi qu'un inhibiteur de l'intégrase.

- Corécepteur CCR5
- gp41 (Fusion membranes virales et cellulaires)
- Transcriptase inverse (RT)
- Inhibiteurs nucléos(t)idiques
- Inhibiteurs non nucléosidiques
- Intégrase
- Protéase

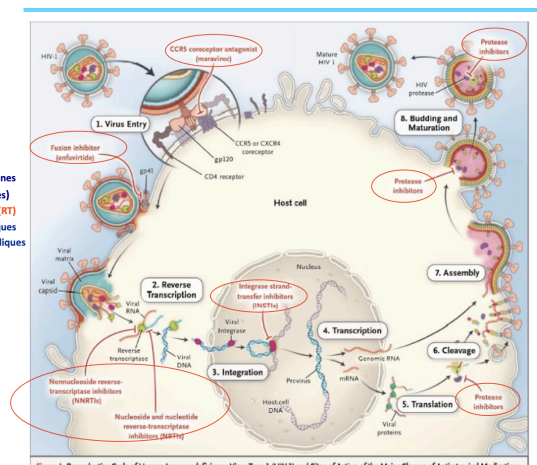


Figure 1. Reproductive Cycle of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Sites of Action of the Major Classes of Antiretroviral Medications.

Toutes les étapes du cycle constituent une cible thérapeutique. Les principales cibles des ARV sont :

- Gp41
- Transcriptase inverse avec l'inhibiteur nucléosidique et non nucléosidique
- Intégrase
- Protéase

Les Classes d'ARV actuellement utilisées (Pas retenir les classes)

- **Inhibiteurs d'entrée Fostemsavir (Rukobia) Ibalizumab (Trogarzo)**
- **Transcription inverse (INTI et INNTI)**
 - Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques
 - Utilisés : Tenofovir, emtricitabine ou lamivudine, Abacavir
 - Association TRUVADA® ou KIVEXA®
 - Inhibiteurs de translocation : Islatravir (Rukobia)
 - Inhibiteurs non-nucléosidiques (4)
 - Utilisés : rilpivirine, (efavirenz, +/- nevirapine), Doravirine
 - Association eviplera®, atripla®, Delstrigo®
- **Capside Lenacapavir**
- **Protéase (IP)**
 - Antiprotéase
 - Utilisées : darunavir (prezista®), atazanavir (reyataz®)
- **Intégrase (INI)**
 - Inhibiteurs de l'intégrase
 - Utilisés : raltegravir (isentress®), elvitegravir (dans stribild®), dolutégravir (tivicay®, triumeq®), Bictegravir (Biktarvy®)

Notion essentielle : quelle que soit sa modalité, le ttt antiviral n'a aucune action sur l'ADN proviral, qui persiste tant que vit la cellule.

Résumé des différents principaux traitements				
Classes d'ARV	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse = INTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse = INNTI	Inhibiteur de protéase = IP « - avir »	Inhibiteur d'intégrase = INI « - gravir »
Mécanisme d'action	Analogues des bases Effet terminateur de chaîne : abs de 3'OH	Inhibition de la TI par fixation sur un site allostérique	Peptidomimétique Molécule « leurre »	Fixation sur le complexe de pré-intégration
Molécules	Lamivudine Emtricitabine Abacavir Ténofovir : - Disoproxil - Alafénamide	Rilpivirine Etravirine Doravirine	Darunavir + Boost (inh enzymatique = ritonavir)	Raltegravir Dolutégravir Elvitegravir Bictegravir Cabotégravir

Combinaisons en un seul comprimé

INTI+INNTI		INTI + INI	
ATRIPLA	1 comprimé 1 fois par jour 12h	BICTARVY	1 comprimé 1 fois par jour 12h
DELSTRIGO	1 comprimé 1 fois par jour 12h	GENVOYA	1 comprimé 1 fois par jour 12h
ODEFSEY	1 comprimé 1 fois par jour 12h	STRIBILD	1 comprimé 1 fois par jour 12h
		TRUQUEO	1 comprimé 1 fois par jour 12h
		DOVATO	1 comprimé 1 fois par jour 12h
INNTI + INI			
JULUCA	1 comprimé 1 fois par jour 12h		

gt-vih-tableau-antiretroviraux-2020_rev11

Nouveauté depuis 2022... Long acting

Arrivée de la 1ère bithérapie injectable à la LP ou une administration IM tous les 2 mois

- Cabotégravir VOCABRIA®, nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI - Analogue structural dolutégravir)
- Rilpivirine REKAMBYS® formulation injectable LP (INNTI)
- Non infériorité de la bithérapie LA vs trithérapie chez des patients contrôlés virologiquement

Association d'ARV et instauration du TTT

Schémas préférentiels :

- 2 INTIs (Abacavir /3TC ou TAF/FTC ou TDF/FTC) + 1 INI (Dolutégravir ou Bictégravir ou Raltégravir)
- 1 NRTI+ 1 INI (3TC + dolutégravir)

Le TTT ARV est recommandé chez tous les patients quel que soit leur taux de CD4.

Les objectifs sont :

- M1 : ↓CV d'au moins 2 log copies/ml
- M3 : CV <400 copies/ml
- M6 : CV < 50 copies/ml

Pour les primo-infections il faut instaurer rapidement le TTT et préférentiellement IP + 2 INTI (ténofovir / emtricitabine), indépendamment de la clinique et du taux de CD4.

3) Bénéfices du ttt antirétrovirale

90% des personnes traitées depuis plus de 6 mois sont en succès virologique (CV<50 copies/ml) et 4% sont en échec sévère (CD4<200/mm³, CV>30 000 copies/ml). Mais 20-30 % des séropositifs apprennent leur diagnostic à un stade tardif (CD4 < 350 ou Sida).

Parmi les bénéfiques du ttt on observe une amélioration de la survie, du nombre de décès du nombre de cas de SIDA et de l'incidence des infections opportunistes.

L'accès aux antirétroviraux a transformé l'infection VIH, létale pour plus de 90 % des patients, en une infection chronique. Mais seuls **40%** des patients traités ont des **CD4>500/mm³** alors que la CV<50copies/ml

4) Limites du ttt antirétroviral

- Inaccessibilité des ARV aux réservoirs : éradication du VIH impossible
- effet incomplet sur la restauration immune
- bénéfice virologique transitoire : apparition de souches virales **mutantes résistantes**

Il y'a une relation directe entre la réplication virale persistante et la **résistance aux ARV**

→ **rendre la charge virale indétectable, de façon durable**

La réalisation d'un **test de résistance génotypique** est proposée lors de la découverte de la séroposivité ou avant l'initiation du traitement avec l'identification du **sous-type du VIH-1** pour rechercher une résistance transmise. En France, la prévalence de la résistance transmise à au moins un antirétroviral est de 10%.

5) Résistances : origines - définitions

- Origine virale : **variabilité** du VIH
 - Forte capacité réplcatve du VIH (production 10¹⁰virions/j)
 - RT sans activité 3'-5' exonucléasique
 - 1 mutaton / génome néosynthétisé
 - Quasi-espèces virales
 - Mélange complexe de variants génétiquement distincts mais apparentés, avec une homologie de plus de 98%*
- **Résistance génotypique** : détection de mutations dans le génome du VIH (RT, protéase, gp41, intégrase)
Ces mutations diminuent la sensibilité des souches aux antirétroviraux
- **Résistance phénotypique** : confirmation *in vitro* qu'une mutation diminue la sensibilité des souches au traitement

Evolution individuelle :

Quasi-espèce virale

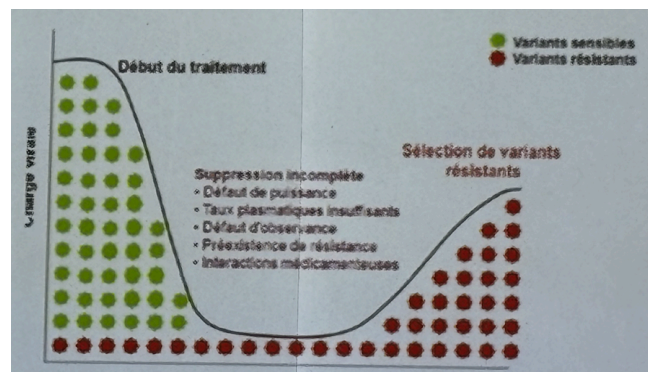
- En primo-infection, virus génétiquement très homogène dans l'organisme

- Infection dynamique, évolution de la population virale en raison des erreurs de la transcriptase inverse au cours de la réplication (une erreur tous les 10 000 nucléotides) : variabilité nucléotidique → apparition progressive d'un **mélange complexe de variants qui évoluent de façon différente et parfois indépendante au niveau des différents tissus et cellules** = quasi-espèce virale au sein des individus infectés

- Conséquences : grand pouvoir d'adaptation, échappement aux réponses immunitaire et échappement possible aux thérapeutiques antirétrovirales par sélection des mutant résistants au sein de la quasi-espèce

Emergence de résistance

En l'absence d'ARV : le virus sauvage/sensible est le plus adapté et le plus prévalent de la quasi espèce virale. Sous pression de sélection anti rétrovirale : les variants résistants peuvent émerger en raison de leur avantage réplcatif dans certaines circonstances



Génotypage de résistance au VIH : identification de mutations dans l'un des 4 gènes codant pour les protéines cibles (RT, Prot, GP41, GP120, Intégrase) capables de diminuer la sensibilité aux ARVs

Indication du test génotypique de recherche de résistance :

- A la découverte de la séropositivité
 - Infection par une souche présentant des mutations (12% des cas)
 - Détermination du sous type
- Échecs thérapeutiques
 - Mise en évidence des mutations de résistance (sur la 2eme CV > 50 cp/ml)
 - Choix d'un nouveau ttt en fonction des molécules efficaces
- Méthodes de routine : méthode de Sanger
 - Détection des populations virales mutées représentant au moins 20% de la population virale

6) Où le VIH persiste-t-il ?

Au niveau anatomique "cachettes" potentielles du VIH

- SNC
- Ganglions
- sang
- intestins
- moelle osseuse

Au niveau cellulaire: un petit nombre de cellules qui portent l'ADN du VIH intégré dans leur génome. La fréquence de ces cellules est très faible (moins de 1 sur 1 million).

→ Le VIH peut persister dans cet état latent aussi longtemps que la cellule qui le porte

TTT ARV et grossesse :

On a une trithérapie chez la femme enceinte quels que soient le taux de lymphocytes CD4+ et la CV. Si la femme est déjà sous ttt : poursuite et adaptation pour éviter les molécules potentiellement nocives pour le fœtus

Mode d'accouchement en fonction de la CV (VIH 1) à 36 SA :

- CV < 50 copies/ml : voie basse
- CV > 400 copies/ml : césarienne programmée à 38 SA
- CV entre 50 et 400 copies/ml : décision obstétricale au cas par cas
- Si CV > 50 copies/ml : perfusion ZDV pendant le travail

Niveau de risque pour le nouveau né :

- Scénario optimal : mère sous ttt ARV avant la conception ou depuis le début de la grossesse, avec CV < 50 copies/ml depuis au moins 6 mois
- Faible risque d'infection : mère sous ttt ARV ayant eu une CV VIH 1 > 50 copies/ml dans les 6 derniers mois mais qui est <50 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement et confirmé à l'accouchement
- Risque intermédiaire d'infection : mère ayant une CV entre 50 et 400 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement
- Haut risque d'infection : mère sans ttt ARV pendant la grossesse ou CV > 400 copies/ml dans les 4 semaines précédant l'accouchement

A la naissance à faire chez le nouveau-né : débuter le ttt le plus tôt possible dans les heures qui suivent la naissance (au plus tards 12 h)

- Scénario optimal : Névirapine 2 sem
- Nouveau-né à risque intermédiaire ou élevé de transmission : Zidovudine (ZDV) 2mg/kg/22h 4 semaines → Lamivudine 2mg/kg/12h 4 semaines + névirapine 6mg/kg/12h 2 semaines. Débuter ttt avant h68-h72
- NN de mère VIH 2 : prophylaxie non systémique, ne pas utiliser de névirapine → prendre avis spécialisé

Allaitement avec suivi renforcé (information prénatale et consultation de suivi à J15)

Surveillance

- PCR : recherche **ARN VIH** seul si faible risque en non allaité et **ADN proviral** si risque augmenté et/ou allaitement maternel
- NN : dans les premiers jours de vie (**J0-J3**), à **1 mois** (S4-S6), **3 mois** : NFS-plaquette, créat, Ca, Phosphore, ASAT, ALAT, Bilirubine au plus tard avec le Guthrie à J3.
- CMV urinaire en maternité

Allaitement :

1 ARV débuté avant la conception ou au 1er trimestre de grossesse.

2 Historique de suivi régulier, d'observance optimale au ttt ARV et aux visites.

- 3 CV maternelle < 50 cp/ml avec au moins 6 mois de contrôle virologique
- 4 Engagement de suivi renforcé pendant toute la durée de l'allaitement au sein.
- 5 Capacité de l'équipe à réaliser l'accompagnement de la mère et de l'enfant.

Si l'un des critères n'est pas rempli, l'allaitement au sein est formellement déconseillé

Ttt prophylactique chez le nourrisson en cas d'allaitement au sein

Poursuivre la prophylaxie du nourrisson pendant toute la durée de l'allaitement et jusqu'à 15 jours après son arrêt définitif PCR ARN et ADN VIH de l'enfant à M1, M3, M6, puis tous les 3 mois jusqu'à 3 mois après le sevrage complet

La NVP est à utiliser en 1ere intention chez l'enfant de mère vivant avec le VIH 1

VII. VIH et AES (accident d'exposition au sang)

3 S sang, sexe, seringue

1) Suivi virologique après une exposition au VIH

- Possibilité d'une instauration rapide TTT antirétroviral prophylactique : trithérapie (2 IN et 1 IP/r), au mieux dans les **4h, au plus tard jusqu'à 48 h, pendant 28 jours**
- Recherche des Ac anti- VIH
 - sérum patient source :
 - dans les plus brefs délais
 - sérum du contaminé potentiel :
 - dépend du caractère de l'accident (évalué par le médecin référent)
 - A J0, M1, M3 sans TTT post exposition
 - A J0, M2 et M4 si TTT post exposition
- Le risque VHB et VHC doit être pris en charge conjointement

2) En 2024

Où en est-on ?

Aujourd'hui, une personne séropositive sous traitement a une espérance de vie quasi identique à celle de la population générale. Les traitements réduisent considérablement la transmission du virus. Le bénéfice est donc à la fois individuel et collectif.

Objectif ONUSIDA (A connaitre ++)

90 90 90

90% des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut

90% d'entre elles reçoivent un traitement

90% des personnes traitées ont une charge virale indétectable.

Si cet objectif est atteint en 2021, les simulations prévoient un contrôle de l'épidémie en 2030.

3) Infection à VIH : points clés

MDO : Maladie à Déclaration Obligatoire

- VIH rétrovirus, genre lentivirus, enveloppé, génome ARN, 3 enzymes virales : transcriptase inverse, intégrase, protéase : principales cibles des traitements antirétroviraux (ARV).
- Forte variabilité génétique du VIH (types, groupes, sous-types, formes recombinantes)
- Voies de transmission du VIH « les 3S » (sang, sexe et seringue) et transmission mère-enfant.
- Le dépistage adulte : sérologie avec un seul test mixte combiné Ag/Ac. Le diagnostic doit être confirmé par un Western-blot ou Immunoblot
- Diagnostic de la primo-infection, de l'infection chez le nouveau-né et nourrisson : détection directe du virus par PCR.
- Suivi : charge virale ARN VIH, CD4/mm³
- Recherche de mutations de résistance avant traitement et en cas d'échec virologique pour adapter le traitement ARV ultérieur : **Génotypage de résistance aux ARV**.
- Thérapeutique antirétrovirale, instaurée précocement quel que soit le stade, le taux de CD4 et le niveau de la charge virale
- Absence d'éradication virale : persistance du réservoir viral

VIII. QCMs

<p>QCM 1 : Dans sa structure virologique, le VIH possède :</p> <p>A. une capsidie B. la glycoprotéine GP120 C. une enveloppe D. un ADN circulaire double brin E. la antigène P24</p> <p><i>Réponse : BCE</i></p>	<p>QCM 3 : Quel est le traitement recommandé pour un NN à risque intermédiaire de transmission du VIH ?</p> <p>A. Névirapine 2 semaines B. Zidovudine seule C. Zidovudine + Lamivudine + Névirapine D. Prophylaxie systémique E. Ritonavir</p> <p><i>Réponse : C</i></p>
<p>QCM 2 : Quels sont les principaux gènes du VIH ?</p> <p>A. gag, pol, env B. gag, env, rev, C. tat, nef, pol, D. nef, tat, env E. pol, rev, gag</p> <p><i>Réponse : A</i></p>	<p>QCM 4 : Quelles actions sont nécessaires si la CV est détectable au cours du suivi ?</p> <p>A. Contrôler l'observance du ttt B. Vérifier la pharmacocinétique C. Changer immédiatement de ttt D. Revoir la puissance de l'association ARVs E. Diminuer la fréquence des contrôles</p> <p><i>Réponse : ABD</i></p>