

L'INFECTION PAR LE VIH

□Epidémiologie :

- ▶ Tableau récapitulatif de l'épidémie de VIH/SIDA dans le monde (Powerpoint).

Chaque année, et plusieurs fois par an, l'ONU et l'OMS (ONUSIDA) est chargé de récupérer les données dans tous les pays du monde à peu près tous les 6 mois. C'est une maladie qui touche autant l'homme que la femme. En 2007 2,5 millions de personnes infectées. Il y a mathématiquement une augmentation de personnes infectées.

- ▶ Adultes et enfants vivant avec le VIH en 2007 (Powerpoint)

On remarque 2 foyers principaux, l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du sud-est.

- ▶ Evolution du nombre de patients vivant avec le VIH (Powerpoint)

Depuis 4 ou 5 ans il y a une petite stagnation dans le nombre de contaminés.

- ▶ Nouvelles infections par le VIH en 2007 (Powerpoint)

On remarque toujours les 2 mêmes Pools de l'Afrique Sub-saharienne et Asie du Sud-est.

- ▶ Prévalence du VIH fin 2006 (Powerpoint)

En Afrique sub-saharienne elle est de près de 30%. On comprend donc pourquoi c'est dans ce genre de pays qu'il y a le plus grand nombre de nouveaux contaminés.

- ▶ Nombre de décès par SIDA en 2007 (Powerpoint)

On meurt encore du Sida en 2007 en France.

Il y a cependant des bonnes nouvelles. Il y a une diminution du nombre de SIDA, c'est-à-dire la période où le patient contracte des maladies opportunistes.

Environ 6800 nouveaux cas d'infections par le VIH par jour en 2007.

Plus de 96% des cas dans les pays à revenu faible et moyen. 1200 cas chez les enfants de moins de 15 ans. 5600 cas chez l'adulte (> 15 ans) dont 50% de femmes et 40% ont entre 15 et 24 ans.

C'est une véritable pandémie qui s'étend sur toute la planète et qui décime les populations.

► VIH, SIDA, Décès entre 1988 et 2006 en Europe

C'est l'équipe du Docteur Luc Montagnet qui a reçu le prix Nobel de médecine pour cela, qui a découvert le VIH en 1983.

On observe une cassure à partir de 1995 grâce à l'apparition des trithérapies qui retardent voire annulent l'apparition du SIDA. Aujourd'hui la priorité est la prévention pour éviter le nombre de nouveaux cas.

□ L'infection VIH en France

La déclaration des cas de SIDA par les cliniciens est obligatoire depuis 1986 et des sérologies VIH positives par les biologistes (depuis 2003) avec un volet de renseignement cliniques. Il y a détection des doublons grâce au code d'anonymat. Il y a un rapport annuel publié avec un an de retard.

► Données épidémiologiques (diapo 1)

La prévalence de l'infection VIH est estimée à 130000 fin 2007 dont 1500 enfants et 36 000 patients qui s'ignorent. Il y a 67% d'hommes et l'âge moyen est de 42,1 ans.

Il y a eu 5 200 découvertes de séropositivité en 2007 (12 enfants < 13 ans), dont 64% d'hommes, l'âge moyen des porteurs est de 37,7 ans et on compte 2% d'adolescents.

14% des patients arrivent au stade SIDA. La médiane CD4=325/mm³

37% sont de nationalité étrangère (africains à 84%).

► Données épidémiologiques (diapo 2)

Il y a une majorité de contaminations hétérosexuelles (60%) dont la moitié concerne les africains. Il y a une stabilisation des contaminations par voie homosexuelles (37%). Quand à la transmission par voie intraveineuse elle est en chute libre (<3%). 30 296 patients vivent au stade SIDA. (62 615 depuis le début de l'épidémie).

► Données épidémiologiques (diapo 3)

Le taux de mortalité des adultes infectés par le VIH supérieurs à la population générale (5x pour les hommes et x13 pour les femmes).

Le sur risque de mortalité s'annule quand les CD4 sont >500/mm³ après 6 ans de traitement. Les CD4 sont donc un bon indicateur.

► Nombre de cas de SIDA par année de diagnostic (Powerpoint)

HAART : thérapeutique antivirale hautement active.

□ Voies de Transmission :

Il y a 3 voies de transmission du VIH et seulement 3 :

- Sexuelle (homosexuelle, hétérosexuelle, rapports uro-génitaux)
- Sanguine (transfusion, risque résiduel < 1/ 2 000 000, toxicomanie, professionnelle)

- Mère enfant

L'infection par le VIH n'est pas du 100%, il y a toujours une part de non contamination.

- ▶ Expositions non professionnelles (Powerpoint)
- ▶ Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
- ▶ Accidents d'expositions au sang (AES) professionnels
- ▶ Traitement prophylactique
- ▶ Transmission Mère Enfant

Un bébé qui naît d'une maman porteuse du VIH à 35% de chance d'être contaminé. Pendant le 3^{ème} trimestre on donne une trithérapie. Si le traitement est efficace on fait l'accouchement par voie naturelle et on perfuse le bébé sous AZT. Ces procédés réduisent quasiment à néant le risque de transmission.

□ Viro-immunologie :

- ▶ Structure du VIH

Le virus n'est pas capable de vivre seul, il n'a en son sein que des acides nucléiques et des protéines protégées par la capsid. Pour le VIH les spicules extérieurs sont les GP120 et GP41. Le numéro correspondant au poids des molécules en Dalton.

Le VIH a un ARN double brin et possède des enzymes, la reverse transcriptase capable de transformer l'ARN double brin en ADN double brin. Il possède aussi de la protéase et de l'intégrase.

- ▶ Le Cycle du VIH

Rétrovirus= capable de convertir son ARN double Brin en ADN qui va s'intégrer physiquement dans le code génétique de la cellule. Une fois que la cellule contient cette ADN, il va y avoir dès qu'il y a activité du lymphocyte une préfabrication du matériau nécessaire pour construire le VIH. Pour une particule VIH rentrante sur des jours des dizaines et des dizaines de Virus sont produits.

- ▶ Cellules Cibles du VIH :

Le VIH ne s'intègre pas, ne s'arrête pas aux cellules dendritiques. Il y a du VIH qui va s'accumuler dans le cerveau, les cellules gonadiques, ...et peut ne sortir que des mois voir des années plus tard.

- ▶ Physiopathologie = mécanismes aboutissant à la maladie

- ▶ Diagnostic

- ▶ CV = facteur pronostique majeur

La charge virale, plus elle est haute, plus le pronostic est mauvais.

- ▶ CD4= distance séparant du terme, CV= vitesse de la loco

- ▶ Classification CDC 1993

Effectuée par le centre d'Atlanta aux Etats-Unis. A l'époque où il a été dressé, dès que l'on était infecté par le VIH on allait forcément vers le SIDA et la mort. La donne a changé mais pas la classification.

Stade A : Polyadénopathie ou aucun symptôme

Stade C : patient présentant une des maladies classantes, une infection ou cancers (stade SIDA)

Cette classification est obsolète et mériterait d'être revue.

- ▶ Diapo maladies classantes pour le stade C

- ▶ La primo-infection :

Premiers mois de la maladie où le patient est face à un agent infectieux. On diagnostique moins de 10% des patients dans cette période, et ce du à la banalité des symptômes (exemple : le syndrome pseudo grippal).

Environ 200 cas symptomatiques par an en France sur les 3 à 5000 nouvelles contaminations.

Les plus souvent : les symptômes inconstants et banals

- Syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, arthro-myalgies)
- Rash (rougeurs)
- Céphalées
- Pharyngite, troubles digestifs

Plus rarement : symptômes atypiques

- Méningite
- Ulcères buccaux et /ou génitaux
- Cytopénie symptomatique

Traitement facultatif sauf manifestation grave.

- ▶ Les affections opportunistes classantes

Classification :

- Infections : bactériennes (BK, pneumocoque, MAC), virales (CMV, HSV), parasitaires, fongiques
- Cancers : solides, hémopathies
- Autres : manifestations dysimmunitaires)

Les plus fréquentes sont la tuberculose (22,7%), la pneumocystose (19%), candidose œsophagienne (16,2%), toxoplasmose (12%), maladie de Kaposi,

- ▶ Causes de décès en 2005 des pts infectés par le VIH (diapo)

1 fois sur trois les patients sont morts du SIDA (une des maladies du stade C). Le VIH est un facteur de risque important pour les accidents cardio-vasculaires, les hépatites C.

Pour ceux qui sont morts du SIDA :

- Lymphomes
- LEMP
- CMV
- Pneumocystose (1^{ère} maladie opportuniste en France)
- Toxoplasmose
- Kaposi
- MAC

□ Les infections Opportunistes

Il y a une corrélation entre la baisse des CD4 et l'apparition opportunistes. On remarque que certaines maladies apparaissent à certains taux spécifiques de CD4.

► Survenue des infections opportunistes en fonction du taux de CD4.

Quand on est au stade SIDA, l'enchaînement des infections devient de plus en plus rapide et la mort survient quand on arrive plus à contenir ces infections ou maladies opportunistes.

- **La pneumocystose (cf. diapo)**

Infection due à un parasite : *Pneumocystis jiroveci* : classante

Clinique : pneumonie

Toux sèches, dyspnée, fébricule

Aggravation progressive

Non réponse aux antibiotiques

Diagnostic direct : isolement du parasite dans le LBA (lavage bronchopneumopatique)

Traitement : cotrimoxazole (BACTRIM) IV 3 semaines +- corticoïdes

Elle survient à partir de 200 CD4.

- **La tuberculose**

Infection due à la réactivation d'une mycobactérie : *Mycobacterium Tuberculosis* (bacille de Koch = BK) : classante

Clinique : protéiforme (Altération de l'Etat Général avec les 3 Anorexie+asthénie+amaigrissement fébrile, localisation multiples dans > 50% : pulmonaires et extra pulmonaires : ganglions, foie, rate, os, cerveau)

Diagnostic direct : isolement du BK dans le prélèvement de tissu infecté (LBA, biopsie, LCR) : BAAR au direct, PCR BK, culture positive en 3 à 6 semaines.

Traitement : rifampicine (RIFADINE) + isoniazide (RIMIFON) + pyrazinamide (PIRILENE) + ethambutol (MYAMBUTOL) 2 mois puis bithérapie 4 à 16 mois selon les localisations.

► Tuberculose osseuse vertébrale = Mal de Pott

La tuberculose survient à partir de 350 CD4/mm³

- **Les Candidoses**

Infections dues à des champignons, le plus souvent *Candida albicans*

Clinique : candidoses superficielles : banales, non classantes de la commissure labiale (perlèche) ou oro-pharyngées (muguet), candidoses profondes : classantes stade SIDA oesophagiennes : dysphagie douloureuse (douleur à la déglutition), amaigrissement

Diagnostic clinique +/- endoscopie si doute

Traitement : Fluconazole (TRIFULCAN) PO et en bains de bouche 2 semaines.

- **La Toxoplasmose**

Infection due à la réactivation d'un parasite : *Toxoplasma gondii* (sérologie positive) : classante.

Clinique : encéphalite : céphalées, déficit moteur, crise convulsive, somnolente

Autres localisations : rétine, poumon, cœur

Diagnostic le plus souvent indirect par IRM cérébrale : abcès en cocarde souvent multiples avec œdème péri lésionnel

Diagnostic direct difficile (PCR sur biopsie)

Réévaluation à J=15 (diagnostic différentiel : lymphome)

Traitement : pyriméthamine (MALCIDE) + sulfadiazine (ADIAZINE) 6 semaines.

Apparition à partir de 200 CD4/mm³

Traitement préventif à partir de ce seuil avec du BACTRIM avec 1 ou 2 comprimés par jour.

- **Les infections à CMV**

Infections dues à la réactivation d'un virus du groupe herpès : le Cytomégalovirus : classantes

Clinique : longtemps asymptomatique : atteinte de la rétine par nécrose hémorragique (troubles visuels tardifs mais irréversibles), atteinte digestive (œsophage -> colon) : troubles digestifs banals

Apparition à partir de 100 CD4/mm³

Diagnostic : direct par PCR CMV dans le sang (en dépistage systématique si CD4<100).

Indirect par l'aspect caractéristique au fond de l'œil.

Traitement : ganciclovir (CYMEVAN) ou foscarnet (FOSCAVIR) ou cidoclovir (VISTIDE) 3 semaines en dose d'attaque puis à ½ au long cours.

- **Autres infections parasitaires et Fongiques**

Cryptococcose (champignon) : classante

Infections à protozoaires (parasites) : cryptosporidiose,...

- **Autres infections virales**

Réactivation des virus du groupe Herpès : non classantes

Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive : classante

Encéphalite à VIH : classantes, seule manifestation en rapport avec le VIH, tableau d'altération des fonctions supérieures.

- **Autres infections bactériennes**

Mycobactérioses atypiques (CD4<50) :classante

Pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*): classant si récidivant, possibilité de vaccination

Syphilis (*Treponema pallidum*): non classant

- **Cancers et VIH**

Classants (38%): CD4= 194, liés à l'immunodépression (RisqueRelatif 20); Maladie de Kaposi, lymphomes, Maladies de Castelman ou peu liés à l'immunodépression (RR5): utérus (RR5).

Non classants (62%): CD4=330 :poumons (RR 2 à 4), anus chez MSM (RR32), Maladie de Hodgkin (RR30), peau, foie, ORL, sein.

Kaposi = maladie transmissible par rapport oraux anaux principalement chez les homosexuels masculins

□ **Thérapeutique :**

Tous les 2 ans un collège d'expert se réunit et crée un rapport sur tous les protocoles de soins visant l'infection par VIH.

▶ Cycle de réplication du VIH et cibles des ARV

- Inhibiteurs d'entrée
- Inhibiteurs de la transcription inverse
- Inhibiteurs de la protéase
- Inhibiteurs de la maturation
- Inhibiteurs d'intégrase

▶ INTI

Les plus anciens bien tolérés à court terme faciles à prendre résistance lentes à apparaître efficacité modérée (sauf ABV et TDF) lipodystrophies à long terme.

▶ INNTI

Facile à prendre résistances lentes apparaît (haute barrière génétique) puissants

▶ IP

▶ IE

▶ II

▶ Nouvelles molécules

▶ Indications thérapeutiques :

- Traitement :
 - Stades B et C quel que soit le taux de CD4 : à débiter dans les 15 jours
 - Stade A avec CD4 < 350/mm³

- Stade A avec CD4<500/mm³ si CV>100 000 copies/ml, âge >50ans , co infection avec le VHC, les CD4 représentent < 15% des lymphocytes totaux
- Primo-infection symptomatique
- Femmes enceintes
- Schémas thérapeutiques :
 - Objectif : obtenir le plus rapidement possible une CV indétectable avec un traitement hautement puissant agissant sur plusieurs cibles. (CV divisée par 100 en 1 mois, CV<400 copies en 3 mois, CV<50 en 6 mois (obtenu dans 80% des cas), objectif final CD4>500/mm³.)

► résultats

80,5% des patients traités (12% naïfs – 7,5% en interruption)

77% sont en succès virologique

23% en échec virologique (12% > 30000)

15% avec CD4 < 200

4% en échec viro-immuno sévère (CV > 30 000 et CD4 < 200)

Survie identique à la population générale si CD4>500

Survie à 5 ans à 89% des cas au stade SIDA

► Effets indésirables

- Précoces : imposent l'arrêt du traitement dans 5 à 30% des cas
 - Eruptions cutanées bénignes (10 à 30% avec INNTI) ou graves (0,5% des cas avec NVP) et hypersensibilité (ABV)
 - Troubles du sommeil, vertiges : EFV
 - Cytopénies (anémie, neutropénie) : AZT
 - Nausées, diarrhées, douleurs abdominales : IP +++
- Tardifs :
 - Troubles métaboliques (diabète, troubles lipidiques) : IP
 - Ostéoporose
 - Neuropathies : ddl, ddC ; d4T
 - Lipodystrophies : INTI et IP

► Lipodystrophies :

- Lipo-astrophie : fonte adipeuse (visage, membres, fesses)
 - 22 à 38% des patients (H > F)
 - Favorisée par les INTI